

LEHRBUCH
DER
PHYSIOLOGISCHEN CHEMIE

LEHRBUCH
DER
PHYSIOLOGISCHEN CHEMIE

UNTER MITWIRKUNG VON

PROF. S. G. HEDIN IN UPSALA, PROF. J. E. JOHANSSON
IN STOCKHOLM UND PROF. T. THUNBERG IN LUND

HERAUSGEGEBEN VON

OLOF HAMMARSTEN

EHEM. PROFESSOR DER MEDIZINISCHEN UND PHYSIOLOGISCHEN CHEMIE
AN DER UNIVERSITÄT UPSALA

MIT EINER SPEKTRALTAFEL



ELFTE VÖLLIG UMGEARBEITETE AUFLAGE

MÜNCHEN · VERLAG VON J. F. BERGMANN · 1926

Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung vorbehalten
Eine englische, italienische und russische Übersetzung sind erschienen
ISBN-13: 978-3-642-89029-1 e-ISBN-13: 978-3-642-90885-9
DOI: 10.1007/978-3-642-90885-9

Copyright 1926 by J. F. Bergmann, München
Reprint of the original edition 1926

Vorwort zur elften Auflage.

In dieser neuen Auflage ist das Kapitel 18 über Stoffwechsel und Nahrungsbedarf nach einem ganz neuen Plane von Professor JOHANSSON umgearbeitet worden, während die Umarbeitung der übrigen Kapitel unter Beibehaltung des alten Planes geschehen ist. Auch diesmal haben wir uns bemüht, den Umfang des Buches nicht zu vergrößern, und deshalb haben wir auch, um dem Texte mehr Raum zu geben, die in den vorigen Auflagen vorkommenden Marginalien wegfallen lassen. An ihrer Stelle ist am Anfang eines Stückes, wenn nötig, der Inhalt desselben durch gesperrten oder anderen Druck angegeben worden. Die bei der Umarbeitung zu berücksichtigende Literatur sollte ursprünglich die bis zum Ende des Jahres 1924 den Verfassern zugänglichen Arbeiten umfassen; in dem Maße, wie dies im Laufe des Satzes möglich wurde, sind aber auch später erschienene Arbeiten berücksichtigt worden. Die Verfasser der einzelnen Kapitel sind, wie man aus dem Inhalt ersehen kann, dieselben wie in der 9. und 10. Auflage. Das Sachverzeichnis hat Professor HEDIN und das Namenverzeichnis der Herausgeber ausgearbeitet.

Upsala, im Oktober 1925.

Olof Hammarsten.

Inhalt.

	Seite
Erstes Kapitel (HEDIN).	
Allgemeines und Physikalisch-chemisches	1
Zweites Kapitel (HAMMARSTEN).	
Die Proteine	61
Drittes Kapitel (HEDIN).	
Die Kohlehydrate	149
Viertes Kapitel (HAMMARSTEN).	
Tierische Fette, Phosphatide und Sterine	179
Fünftes Kapitel (HAMMARSTEN).	
Das Blut	198
Sechstes Kapitel (HAMMARSTEN).	
Chylus, Lymphe, Transsudate und Exsudate	270
Siebentes Kapitel (HAMMARSTEN).	
Milz und endokrine Drüsen	287
Achstes Kapitel (HAMMARSTEN).	
Die Leber	302
Neuntes Kapitel (HEDIN).	
Die Verdauung	354
Zehntes Kapitel (HAMMARSTEN).	
Gewebe der Binde substanzgruppe	424
Elftes Kapitel (HAMMARSTEN).	
Die Muskeln	440
Zwölftes Kapitel (HAMMARSTEN).	
Gehirn und Nerven	473
Dreizehntes Kapitel (HEDIN).	
Die Fortpflanzungsorgane	489
Vierzehntes Kapitel (HAMMARSTEN).	
Die Milch	507
Fünfzehntes Kapitel (HAMMARSTEN).	
Der Harn	531

	Seite
Sechzehntes Kapitel (HAMMARSTEN).	
Die Haut und ihre Ausscheidungen	662
Siebzehntes Kapitel (THUNBERG).	
Atmung und Oxydation	674
Achtzehntes Kapitel (JOHANSSON).	
Der Stoffwechsel bei verschiedener Nahrung und der Bedarf des Menschen an Nahrungsstoffen	714
Tabelle I. Nahrungsmittel	768
Tabelle II. Malzgetränke	770
Tabelle III. Weine und andere alkoholische Getränke	771
Tabelle IV. Die gewöhnlichen Nahrungsmittel als Träger der Vitamine . .	771
Nachträge und Berichtigungen.	773
Alphabetisches Sachverzeichnis.	778
Alphabetisches Namenverzeichnis	803

Erstes Kapitel.

Allgemeines und Physikalisch-chemisches.

I. Osmotischer Druck.

Wenn gewisse Substanzen mit Wasser in Berührung gelassen werden, lösen sie sich darin auf, so daß schließlich eine Flüssigkeit erhalten wird, die in jeder Volumeinheit die gleiche Menge des gelösten Stoffes einschließt. Es existiert demnach zwischen Wasser und den wasserlöslichen Stoffen eine gewisse Anziehungskraft. Auf dieser Kraft beruht auch die sogenannte Diffusion, welche sich darin äußert, daß wenn zwei verschiedene Lösungen derselben oder verschiedener Substanzen miteinander in unmittelbare Berührung gebracht werden, die gelösten Moleküle und das Wasser sich derart gegeneinander verschieben, daß am Ende die gelösten Stoffe sämtlich auf die ganze Wassermenge gleich verteilt sind. Denken wir uns eine Rohrzuckerlösung mit reinem Wasser in Berührung, so kann das Gleichgewicht oder die Homogenität des Systems in zweierlei Weise hergestellt werden: einmal können die Zuckermoleküle zum Teil in das Wasser hineinwandern und zweitens kann das Wasser in die Lösung eindringen. Wenn die zwei Flüssigkeiten vom Anfang miteinander in unmittelbarer Berührung sind, finden die zwei Prozesse gleichzeitig statt.

Anders stellt sich aber die Sache, wenn die zwei Flüssigkeiten voneinander durch eine Membran geschieden sind, die zwar Wasser durchläßt, aber dem gelösten Stoff (in diesem Fall Rohrzucker) keinen Durchtritt gewährt. In Gegenwart von einer solchen sogenannten halbdurchlässigen oder semipermeablen Membran kann das Gleichgewicht nur in der Weise hergestellt werden, daß Wasser in die Rohrzuckerlösung eindringt. Halbdurchlässige Membranen sind einerseits künstlich dargestellt worden, andererseits kommen solche oder in der gleichen Weise wirkende Einrichtungen in der Natur vor. Zu jenen gehören die TRAUBESCHEN sogenannten Niederschlagsmembranen¹. Eine solche läßt sich z. B. durch vorsichtiges Eintröpfeln einer konzentrierten Kupfersulfatlösung in eine verdünnte Lösung von Ferrozyankalium erzeugen. Dabei umgeben sich die Tropfen von Kupfersulfat mit einer braunen Membran von Ferrozyankupfer, die sowohl für Kupfersulfat wie für Ferrozyankalium undurchlässig ist, aber Wasser passieren läßt; die Tropfen behalten in der gelben Lösung ihre blaue Farbe, nur vergrößern dieselben durch Wasseraufnahme ihr Volumen, bis die Spannung der Membran der weiteren Vergrößerung eine Grenze setzt. Ist der Konzentrationsunterschied der zwei Lösungen zu groß, so wird die Membran durch den Druck gesprengt.

Um der Ferrozyankupfermembran eine größere Festigkeit zu verleihen, ließ PFEFFER dieselbe gleich bei ihrer Bildung sich einer porösen, starren Wand

¹ Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1867, S. 87 u. 129.

anlehnen¹. Zu dem Zwecke wandte er kleine, poröse Tonzellen an, die nach sorgfältiger Reinigung mit Kupfersulfat und Ferrozyankalium derart behandelt wurden, daß die Membran auf der Innenwand der Zelle ausgefällt wurde. Die so erhaltene Membran erwies sich für Rohrzucker undurchlässig. Wenn die Zelle mit einer Rohrzuckerlösung gefüllt und in reines Wasser eingestellt wird, so verläßt kein Zucker die Zelle, wohl aber dringt Wasser in die Zelle hinein, was so lange andauert, bis ein etwa entstandener Gegendruck das weitere Eindringen verhindert. War also die Zelle allseitig geschlossen und mit einem Manometer in Verbindung gesetzt, so gibt nach eingetretenem Gleichgewicht das Manometer die Kraft an, mit welcher die eingeschlossene Lösung Wasser anzieht.

Da aber der Zucker mit der gleichen Kraft vom Wasser angezogen wird wie das Wasser vom Zucker, und da ferner der Zucker nicht durch die Membran passieren kann, so übt der Zucker gegen die Membran einen ebenso starken Druck aus, wie das Manometer angibt. Dieser Druck wird der osmotische Druck der eingeschlossenen Lösung genannt. Für verdünnte Rohrzuckerlösungen erwies sich bei PFEFFERS Messungen der osmotische Druck der Konzentration annähernd proportional; mit der Temperatur stieg derselbe langsam.

Dann sind Versuche mit anderen semipermeablen Membranen von DE VRIES ausgeführt worden, die weiter unten (S. 4 u. 5) abgehandelt werden. DE VRIES' Versuche haben zu dem Resultate geführt, daß *Lösungen analog gebauter Stoffe der gleichen molekularen Konzentration den nämlichen osmotischen Druck ergeben*.

Es ist das Verdienst VAN'T HOFFS zuerst auf die Analogie hingewiesen zu haben, welche zwischen den Gesetzen des osmotischen Druckes einer gelösten Substanz und denen des Gasdruckes besteht². Daß der osmotische Druck der Konzentration proportional (oder dem Volumen der Lösung umgekehrt proportional) ist, entspricht vollkommen dem BOYLE-MARIOTTESchen Gesetze über den Zusammenhang zwischen Volumen und Druck für Gase. Daß äquimolekulare Lösungen den gleichen osmotischen Druck zeigen, entspricht dem AVOGADROSchen Gesetze, nach welchem gleiche Volumina verschiedener Gase, welche unter demselben Drucke stehen, die nämliche Anzahl Moleküle enthalten.

Aus dem von PFEFFER für Rohrzuckerlösungen gefundenen osmotischen Druck hat VAN'T HOFF berechnet, daß derselbe gleich groß ist wie der Druck eines beliebigen Gases von derselben molekularen Konzentration und Temperatur. Ganz allgemein läßt sich also sagen:

Gelöste Stoffe üben in der Lösung denselben Druck als osmotischen aus, welchen sie bei der gleichen Temperatur und in gleichem Volumen als Gase ausüben würden.

Die neuerdings von MORSE, FRAZER und ihren Mitarbeitern nach der Methode von PFEFFER aber mit sehr verfeinerter Technik ausgeführten Messungen haben in glänzendster Weise die Theorie von VAN'T HOFF für Lösungen von Rohrzucker und Traubenzucker bestätigt³.

Nach dem Gesagten äußert sich der osmotische Druck einer Lösung, welche durch eine halbdurchlässige Membran gegen das reine Lösungsmittel abgegrenzt ist, in zweierlei Weise. Einerseits ist das reine Lösungsmittel bestrebt in die Lösung einzudringen, andererseits drückt der aufgelöste Stoff mit einer dem Gasdruck gleichen Kraft gegen die Membran. Je nachdem man die eine oder die andere dieser Erscheinungen ins Auge faßt, wird der osmotische Druck einer Lösung als deren Vermögen das Lösungsmittel anzuziehen oder als ein nach außen gerichteter Druck betrachtet. Die letztere Anschauungsweise dürfte wohl gegenwärtig die vorherrschende sein; indessen läßt der Umstand, daß das reine Lösungsmittel durch eine nicht verschiebbare halbdurchlässige Membran in die

¹ Osmotische Untersuchungen. Leipzig 1877. ² Zeitschr. f. physik. Chem. 1, 481 (1887).
³ Amer. Chem. Journ. 37, 425, 558 (1908), 41, 1, 257 (1909).

Lösung eindringt (wie im PFEFFERSchen Versuche), durch diese Betrachtungsweise nur sehr schwer sich erklären. Anschaulicher und für physiologische Fragen zweckmäßiger scheint es deshalb, die oben gebrauchte Betrachtungsweise anzuwenden, nach welcher der osmotische Druck als Maß der Kraft, mit welcher eine Lösung das Lösungsmittel anzieht, angesehen wird.

PFEFFERS obenerwähnte Methode, den Druck direkt zu messen, kann nur in Ausnahmefällen gebraucht werden, einmal weil die Herstellung der semipermeablen Membranen mit Schwierigkeiten verbunden ist und zweitens weil es nur wenige kristalloide Stoffe gibt, für die impermeable Membranen gefunden worden sind. Es gibt aber indirekte Wege, auf die der osmotische Druck schneller und bequemer ermittelt werden kann.

Lösungen von nichtflüchtigen Stoffen sieden bei einer höheren Temperatur als das reine Lösungsmittel. Dies liegt daran, daß die gelöste Substanz infolge des osmotischen Druckes mit einer gewissen Kraft das Lösungsmittel festhält. Da beim Kochen ein Teil des Lösungsmittels vom gelösten Stoffe geschieden wird, und der osmotische Druck als Maß des Anziehungsvermögens zwischen dem Lösungsmittel und dem gelösten Stoff aufgefaßt werden kann, so wird es auch verständlich, daß Lösungen, welche mit dem gleichen Lösungsmittel hergestellt sind und den gleichen osmotischen Druck besitzen (isosmotische Lösungen), auch bei der gleichen Temperatur sieden müssen. Der Betrag, mit welchem der Siedepunkt einer Lösung den des reinen Lösungsmittels übersteigt (die Siedepunktserhöhung), ist auch, wie der osmotische Druck, für verdünnte Lösungen der Konzentration proportional.

Lösungen haben einen niedrigeren Gefrierpunkt als das reine Lösungsmittel, und da in verdünnten Lösungen das Lösungsmittel durch Ausfrieren vom gelösten Stoff geschieden werden kann, so haben isosmotische Lösungen den gleichen Gefrierpunkt; die Gefrierpunktserniedrigung ist auch der Konzentration der Lösung proportional.

Die Ermittlung der Siedepunktserhöhung ist für die Bestimmung des osmotischen Druckes tierischer Flüssigkeiten nur in Ausnahmefällen brauchbar, weil beim Erhitzen sehr oft Niederschläge entstehen; eine um so größere Anwendung hat aber die Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung gefunden. Dieselbe läßt sich in bequemer Weise mit einem von BECKMANN konstruierten Apparat ermitteln. Bezüglich der Anwendung wird auf ausführlichere Werke verwiesen¹.

Die oben gegebene Regel, nach welcher äquimolekulare Lösungen verschiedener Stoffe den gleichen osmotischen Druck besitzen, ist nur für Nichtleiter gültig. Die Elektrolyte (Basen, Säuren, Salze) zeigen in Wasserlösungen einen viel größeren osmotischen Druck (z. B. eine viel tiefere Erniedrigung des Gefrierpunktes) als äquimolekulare Lösungen von Nichtleitern. Bekanntlich hat ARRHENIUS diese mangelnde Übereinstimmung durch die Annahme erklärt, daß die Moleküle der Elektrolyte zum Teil in entgegengesetzt elektrisch geladene sog. Ionen aufgeteilt oder dissoziiert sind. Ein Ion übt auf den osmotischen Druck den gleichen Einfluß aus wie ein nichtdissoziiertes Molekül. Je größer die Zahl dissoziierter Moleküle ist, desto mehr übersteigt der osmotische Druck der Lösung den Druck einer äquimolekularen Lösung eines nichtdissoziierten Stoffes. Die osmotische Wirkung eines dissoziierten Stoffes ist also gleichwertig mit der eines nichtdissoziierten, welcher in einem gegebenen Volumen so viele Moleküle enthält wie der dissoziierte Stoff Ionen + nichtdissoziierte Moleküle. Nehmen wir an, daß α der Dissoziationsgrad ist, d. h. den Bruchteil der Moleküle

¹ OSTWALD-LUTHER, Hand- und Hilfsbuch zur Ausführung physiko-chemischer Messungen.

angibt, der dissoziiert ist, so ist $1 - \alpha$ der Bruchteil der nichtdissoziierten Moleküle. Wenn bei der Dissoziation eines Moleküls n Ionen entstehen, so ist das Verhältnis der vor der Dissoziation vorhandenen Moleküle zu den nach der Dissoziation vorhandenen Moleküle + Ionen = $1 : (1 - \alpha + n\alpha)$ oder = $1 : (1 + (n - 1)\alpha)$. Die Zahl $(1 + (n - 1)\alpha)$ wird gewöhnlich mit dem Buchstaben i bezeichnet und kann durch Bestimmung des Gefrierpunktes einer Lösung von bekannter molekularer Konzentration direkt ermittelt werden.

Eine grammolekulare Lösung (die im Liter so viele Gramme enthält wie das Molekulargewicht des Stoffes angibt) eines beliebigen Nichtleiters gefriert bei etwa $-1,86^\circ$ oder die Gefrierpunktserniedrigung Δ ist = $1,86^\circ$. Nehmen wir an, daß für eine grammolekulare NaCl-Lösung $\Delta = 3,40^\circ$ gefunden wird, so haben wir nach dem Gesagten $1 : (1 + (n - 1)\alpha) = 1,86 : 3,40$. Bei der Dissoziation von NaCl werden zwei Ionen gebildet; also $n = 2$, und aus der obigen Gleichung berechnet sich der Dissoziationsgrad $\alpha = 0,83$. Der Dissoziationsgrad kann auch aus dem elektrischen Leitvermögen berechnet werden. Nur die Ionen beteiligen sich nämlich an der Leitung der Elektrizität und die molekulare Leitfähigkeit ($= \frac{\text{Leitfähigkeit}}{\text{molekulare Konzentration}}$) ist dem Dissoziationsgrade proportional. Der Dissoziationsgrad steigt mit der Verdünnung, und bei unbegrenzter Verdünnung sind alle Moleküle dissoziiert ($\alpha = 1$). Bezeichnet man daher mit μ_∞ den Grenzwert, welchem sich die molekulare Leitfähigkeit bei unbegrenzter Verdünnung nähert, und mit μ_v die molekulare Leitfähigkeit bei irgendwelcher endlichen Verdünnung v , so ist der Dissoziationsgrad bei eben dieser Verdünnung $\alpha = \frac{\mu_v}{\mu_\infty}$.

Die positiv geladenen Ionen werden Kationen und die negativ geladenen Anionen genannt. Gemeinsam für alle Säuren sind die positiv geladenen H-Ionen, ebenso wie alle Basen die negativ geladenen OH-Ionen abdissoziieren.

Osmotische Versuche mit Pflanzenzellen. In der Literatur begegnet man oft dem Worte Osmose, ohne daß in klarer Weise angegeben wird, was man darunter versteht. Im allgemeinen dürften wohl Diffusionsströme gemeint werden, die durch die Permeabilitätsverhältnisse eingeschalteter Membranen modifiziert sind. Über die Triebkraft sind wir nunmehr im klaren: die Strömungen sind durch Konzentrationsdifferenzen, d. h. durch Differenzen des osmotischen Druckes zu beiden Seiten der Membranen bedingt.

Nachdem NÄGELI gefunden hatte, daß geeignete Pflanzenzellen, wenn sie mit genügend konzentrierten Lösungen gewisser Stoffe behandelt werden, ihr Aussehen derart ändern, daß das Protoplasma sich von der Zellwand zurückzieht¹, hat DE VRIES dieses Phänomen einem eingehenden Studium unterzogen². Das Phänomen wurde von DE VRIES Plasmolyse genannt. Die wichtigsten Substanzen, welche imstande sind, Plasmolyse hervorzurufen, sind die Salze der Alkalien und alkalischen Erden, Zuckerarten, mehrwertige Alkohole und neutrale Aminosäuren. Eine unerläßliche Bedingung für das Zustandekommen der Plasmolyse ist, daß die Lösung nicht schädlich auf die Zellen einwirkt. Die richtige Deutung der Plasmolyse war schon von NÄGELI gegeben und lautet, daß diejenigen Stoffe, welche an Pflanzenzellen Plasmolyse erzeugen, zwar durch die Zellulosemembran der Zellen zu dringen vermögen, aber nicht durch die darauffolgende Protoplasmaschicht. Deshalb saugen die fraglichen Substanzen Wasser zu sich aus dem Innern der Zelle. Der von dem Protoplasma umschlossene Zellinhalt muß infolgedessen sein Volumen vermindern, und das Protoplasma zieht sich also von der Zellmembran mehr oder weniger zurück. Hieraus folgt, daß nur diejenigen Lösungen, deren Wasseranziehungsvermögen größer ist als das des Zellinhaltes, Plasmolyse hervorrufen können. Da das Wasseranziehungsvermögen (oder der osmotische Druck) mit der Konzentration wächst, muß es also für jeden Stoff eine Grenzlösung geben, von der ab alle höhere Konzentrationen

¹ Pflanzenphysiol. Unters. (1855). ² Eine Analyse der Turgorkraft. Jahresber. f. wissensch. Botanik 14, 427 (1884).

Plasmolyse ergeben. Die Grenzlösung wird mit den Zellen isotonisch genannt, schwächere Lösungen sind hypotonisch, stärkere hypertonisch. DE VRIES bestimmte mit Hilfe der gleichen Zellen (z. B. Zellen der Epidermis der Blattunterseite von *Rhoeo discolor*) für verschiedene Stoffe die Konzentration dieser Grenzlösung; es stellte sich heraus, daß die Grenzlösungen analog gebauter Salze die gleiche molekulare Konzentration besaßen. So plasmolysieren die Alkalisalze vom Typus NaCl (Haloidsalze, Nitrate, Azetate) bei der gleichen molekularen Konzentration und die vom Typus Na₂SO₄ (Sulfate, Oxalate, Diphosphate, Tartrate) bei einer anderen. Wird das plasmolysierende Vermögen eines Moleküls der ersten Gruppe = 3 gesetzt, so wird das eines Moleküls der zweiten = 4. Die Konzentration der Grenzlösung schwankte bei DE VRIES' Versuchen zwischen Grenzen, die einer NaCl-Lösung von 0,6—1,3% entsprachen.

Wie eben erwähnt wurde, rufen nur diejenigen Substanzen Plasmolyse hervor, welche selbst nicht in dem Zustande sind, durch die Protoplasmahülle des Zellinhaltes zu dringen, und diese Substanzen nur in dem Falle, daß die Konzentration eine genügende ist. Wenn ein Stoff vom Protoplasma aufgenommen wird, verursacht derselbe deshalb keine Plasmolyse, weil seine Neigung, Wasser zu sich zu nehmen, durch sein eigenes Eindringen in die Zelle befriedigt werden kann. Die fraglichen Substanzen ergeben bei keiner Konzentration Plasmolyse. Wenn ein Stoff langsam eindringt, erzeugt derselbe zuerst Plasmolyse, die aber später parallel mit dem Eindringen zurückgeht. Die plasmolytische Methode, die Permeabilitätsverhältnisse zu untersuchen, ist unter anderen von DE VRIES und namentlich von OVERTON¹ angewandt worden.

Versuche mit Blutkörperchen. Schon vor mehr als einem Jahrhundert observierte HEWSON, daß die Blutkörperchen in Wasser zerstört werden und daß Salze in geeigneter Konzentration dieselben vor Zerstörung schützen². HAMBURGER³ unterwarf die Einwirkung der Salze der Alkalien und Erdalkalien einer systematischen Untersuchung, wobei es sich herausstellte, daß wenn Blut mit einem bestimmten Volumen verschiedener konzentrierter Lösungen desselben Salzes vermischt wird, alle Lösungen, deren Konzentration unter einer gewissen Grenze liegen, das Hämoglobin aus den Blutkörperchen austreten lassen. Beim Vergleichen der molekularen Konzentrationen der Grenzlösungen verschiedener Salze ergab sich, daß dieselben sich zueinander so verhielten, wie die von DE VRIES gefundenen molekularen Konzentrationen der eben Plasmolyse erzeugenden Salzlösungen. Hiermit war es sehr wahrscheinlich gemacht, daß die schützende Wirkung der Salze auf Blutkörperchen an Ursachen liegt, die denen der Plasmolyse ähnlich sind. Diese Schlußfolgerung wurde auch durch den Befund unterstützt, daß diejenigen Substanzen, welche nach DE VRIES in genügender Konzentration an lebenden Pflanzenzellen Plasmolyse hervorrufen, auch unter ähnlichen Bedingungen das Austreten des Hämoglobins zu verhindern imstande sind. Diejenigen Stoffe dagegen, welche keine Plasmolyse hervorrufen, wirken in Wasserlösung im allgemeinen auf die Blutkörperchen in derselben Weise wie reines Wasser ein, was besonders aus Untersuchungen von GRYNs hervorgeht⁴.

Verschiedene Forscher haben versucht, mit tierischen Zellen plasmolytische Versuche auszuführen, aber ohne besonderen Erfolg. Mit dem Mikroskop kann man wohl beobachten, daß z. B. rote Blutkörperchen unter dem Einfluß von starken Salzlösungen schrumpfen, aber die Grenzlösung, wo das Schrumpfen eben beginnt, läßt sich nicht genau ermitteln; dafür sind die Veränderungen des Volumens zu gering. Wenn man aber die Volumveränderungen von mehreren Blutkörperchen sich summieren läßt, was dadurch gemacht werden kann, daß

¹ Vierteljahrsschr. d. Naturf.-Gesellsch. in Zürich 40, 1 (1895); 41, 383 (1896). ² Phil. Trans. 1773, S. 303. ³ Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1888. 31; Zeitschr. f. Biol. 26, 414 (1889). ⁴ PFLÜGERS Arch. 63, 86 (1896).

man Blutmischungen in graduierten Röhren zentrifugiert, können ganz geringe Veränderungen nachgewiesen werden. Derartige Bestimmungen sind von HAMBURGER¹, HEDIN², KÖPPE³ u. a. ausgeführt worden. Zunächst wurde gefunden, daß die Blutkörperchen in einer schwachen Salzlösung schwellen und in einer starken schrumpfen; es gibt auch eine gewisse Konzentration, welche das Volumen unverändert läßt. Durch Bestimmung des Gefrierpunktes fand HEDIN, daß diese Konzentration für NaCl dem Serum der angewandten Blutkörperchen annähernd isosmotisch ist. Die Gefrierpunktserniedrigung beträgt etwa 0,56° und die Konzentration der NaCl-Lösung ist 0,9% oder rund 0,15 normal.

Durch Vergleichen der Gefrierpunktserniedrigungen, welche im Serum erzeugt werden, wenn eine Substanz einerseits im Serum, andererseits in dem gleichen Volumen an Blut (wie vorher an Serum) aufgelöst wird, hat HEDIN die Verteilung von verschiedenen Substanzen zwischen Serum und Blutkörperchen studiert.

Mit Rindsblut wurden folgende Resultate erhalten⁴:

Die Salze der fixen Alkalien und Erdalkalien, neutrale Aminosäuren, Zuckerarten, sowie sechs- und fünfwertige Alkohole dringen nur in beschränktem Grade in die Blutkörperchen ein. Erythrit (vierwertiger Alkohol) dringt langsam ein und Glycerin (dreiwertiger) auch langsam, aber schneller als Erythrit. Äthylenglykol (zweiwertiger Alkohol) dringt ziemlich rasch ein, und die einwertigen Alkohole verteilen sich schnell gleich auf gleiche Volumina Serum und Blutkörperchen. Äther, Esterarten, Azeton und Aldehyde scheinen ebenfalls in bedeutenden Mengen von den Blutkörperchen aufgenommen zu werden. Ammoniumsalze mit einwertigen Anionen dringen rasch ein, während die mit zwei- oder mehrwertigen Anionen zum größten Teil im Serum bleiben; doch dringen dieselben in größerem Umfang ein als die entsprechenden Salze der fixen Alkalien.

Zu etwa den gleichen Resultaten war bereits vorher OVERTON mit Pflanzenzellen gelangt, und zwar hauptsächlich mit der plasmolytischen Methode. Der Harnstoff wird wahrscheinlich durch die Blutkörperchen schneller aufgenommen als durch Pflanzenzellen, und auch Ammoniumsalze scheinen in die Blutkörperchen leichter einzudringen als in Pflanzenzellen.

In bezug auf einige Salze sind HEDINS Resultate von OKER-BLOM durch Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit des Blutes nachgeprüft und bestätigt worden⁵.

Es mag auch hervorgehoben werden, daß nach HEDIN nur diejenigen Stoffe, welche nicht oder langsam in die Zellen eindringen, das Volumen derselben wesentlich zu beeinflussen imstande sind. Es besteht in dieser Beziehung eine nahe Übereinstimmung zwischen pflanzlichen und tierischen Zellen.

GÜRBER fand, daß wenn Blutkörperchen wiederholt mit Kochsalzlösung gewaschen werden, bis die Waschlösung keine alkalische Reaktion mehr aufweist, und dann, in Kochsalzlösung aufgeschwemmt, mit CO₂ behandelt werden, die Lösung alkalische Reaktion annimmt, während die Blutkörperchen eine Bereicherung an Cl erfahren. Irgendwelcher Austausch von K oder Na findet nicht statt⁶. Dies dürfte in der Weise erklärt werden, daß die Kohlensäure aus dem Kochsalz eine geringe Menge Salzsäure frei machte, die von den Blutkörperchen aufgenommen wurde; das gleichzeitig gebildete Na₂CO₃ verliert die Lösung alkalische Reaktion. KOEPPE⁷ sowie HAMBURGER und v. LIER⁸ nahmen dagegen an, daß ein Austausch von HCO₃-Ionen und Cl-Ionen zwischen den Blutkörperchen und der Lösung stattfindet, und die letzteren glaubten auch bewiesen zu haben,

¹ Zeitschr. f. Physiol. 1893. ² Skand. Arch. f. Physiol. 5, 207, 238, 377 (1895). ³ Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1895. 154. ⁴ PFLÜGERS Arch. 68, 229 (1897); 70, 525 (1898). ⁵ PFLÜGERS Arch. 81, 167 (1900). ⁶ Sitzungsber. d. med.-phys. Gesellsch. zu Würzburg, 25. Febr. 1895. ⁷ PFLÜGERS Arch. 67, 189 (1897). ⁸ Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1902. 492.

daß die Blutkörperchen überhaupt für Anionen permeabel sind, während die Kationen nicht eindringen. Nach neueren Untersuchungen von HAMBURGER sollen dagegen die Blutkörperchen für K-Ionen etwas permeabel sein¹. Die eben angeführten Untersuchungen von HEDIN bezüglich der Ammoniumsalze, welche Versuche neuerdings von EGE bestätigt wurden², deuten darauf hin, daß die NH_4 -Ionen leicht in die Blutkörperchen eindringen und ebenso die einwertigen Anionen, während die zwei- und mehrwertigen weniger leicht von den Blutkörperchen aufgenommen werden.

Etwa die gleichen osmotischen Erscheinungen, welche die roten Blutkörperchen ergeben haben, sind von HAMBURGER und seinen Mitarbeitern auch für andere frei bewegliche Zellen, z. B. Leukozyten, Spermatozoen gefunden worden³. Auch sind Versuche mit ganzen zusammenhängenden Organteilen, also Zellen in ihrer Verbindung mit anderen Gewebsbestandteilen, in osmotischer Beziehung geprüft worden. Durch Untersuchungen über die Gewichtsveränderungen (anstatt Volumveränderungen bei den schon erwähnten Versuchen mit Pflanzenzellen und Blutkörperchen), welche Froschmuskeln in Lösungen erfahren, haben verschiedene Forscher die Aufnahmefähigkeit der Muskeln für verschiedene Stoffe geprüft (NASSE, LOEB, OVERTON⁴). OVERTON fand, daß solange die Erregbarkeit des Muskels erhalten bleibt, derselbe die gleichen Stoffe aufnimmt wie die Pflanzenzellen. Maßgebend für die Permeabilität ist nicht das Sarkolemm, sondern die äußerste Grenzschicht des Muskelprotoplasmas.

Auch die Haut von Amphibien scheint nach OVERTON in bezug auf die Permeabilität sich wie die Muskeln zu verhalten⁵.

Theorien über Aufnahmefähigkeit. Woran liegt nun die Durchlässigkeit resp. Nichtdurchlässigkeit der Membranen und der Zellen für gewisse Stoffe? Der Entdecker der Niederschlagsmembranen M. TRAUBE sah in der Membran eine Art von Molekülsieb; es würde demnach das Verhältnis zwischen der Größe der eindringenden Teilchen und der Weite der Membranporen ausschlaggebend sein⁶. Diese Ansicht ist nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen. Die Ferrozyankupfermembran dürfte wohl in dieser Weise wirksam sein, und die Nichtdurchlässigkeit der meisten Membranen für kolloide Stoffe liegt daran, daß die Poren für die Partikelchen zu eng sind.

Für das Verständnis des Stoffwechsels in den Zellen, wie auch für die Kenntnis der Art und Weise, in welcher die Aufnahme, bzw. Abgabe von Stoffen von seiten der Zelle zustande kommt, ist die Frage nach dem Vorkommen einer besonderen äußeren Begrenzungsschicht der Zelle von Interesse. In dieser Hinsicht ist daran zu erinnern, daß man beim Protoplasma gewisser Zellen eine äußere verdickte Schicht oder eine wahre Membran findet, die aus Proteinsubstanz zu bestehen scheint. Aber selbst in Zellen, in welchen keine besondere äußere Grenzschicht zu sehen ist, hat man auf Grund der Permeabilitätsverhältnisse geglaubt, eine solche äußere Schicht annehmen zu müssen.

NERNST⁷ hatte durch einen besonderen Versuch gezeigt, daß die Durchlässigkeit einer Membran für einen bestimmten Stoff wesentlich von dem Lösungsvermögen der Membran für denselben Stoff abhängig ist. Diese, für die Lehre von den osmotischen Erscheinungen in lebenden Zellen sehr wichtige Frage ist darauf von OVERTON⁸ besonders studiert worden. Aus dem Verhalten der lebenden Zellen zu Farbstoffen wie aus dem besonders leichten Eindringen in tierische

¹ Wiener med. Wochenschr., Festnummer f. EXNER, Nr. 14 u. 15 (1916). ² Biochem. Zeitschr. 130, 116 (1922). ³ Osmotischer Druck und Ionenlehre, Wiesbaden 1902, I, 401. ⁴ NASSE: PFLÜGERS Arch. 2, 114 (1869); LOEB, Ebenda 69, 1; 71, 457 (1898); OVERTON ebenda 92, 115 (1902); 105, 176 (1904). ⁵ Verhandl. d. phys.-med. Gesellsch. zu Würzburg, N. F. 36, 277 (1904). ⁶ Arch. f. Anat., Physiol. u. Med. 1867, 87. ⁷ Zeitschr. f. physikal. Chem. 6, 37 (1890). ⁸ Vierteljahrsschr. d. Naturf.-Gesellsch. in Zürich 44 (1899) und OVERTON, Studien über die Narkose. Jena 1901.

und pflanzliche Protoplasmen von gewissen Stoffen, die in Wasser nicht oder nur wenig, in Fetten oder fettartigen Stoffen dagegen reichlich löslich sind, hat OVERTON den Schluß gezogen, daß die Protoplasmagrenzschicht wie eine Substanzschicht sich verhält, die in ihrem Lösungsvermögen den fetten Ölen nahe kommt. Nach ihm ist die Protoplasmagrenzschicht wahrscheinlich imprägniert mit Lipoiden, d. h. Stoffen, welche hinsichtlich ihrer Löslichkeit und Lösungsfähigkeit für gewisse Stoffe den Fettarten mehr oder weniger ähnlich sind. Die Lipoiden stellen keine chemisch definierbare Klasse von Körpern dar. Einige von ihnen dürften wohl von noch nicht näher bekannter Natur sein; unter den bekannten Stoffen hat man aber außer dem Fett besonders dem Lecithin (den Phosphatiden überhaupt) und dem Cholesterin eine große Bedeutung zuerkannt.

Daß eine Anhäufung von Lipoiden als eine besondere äußere Begrenzungs-schicht in den Zellen vorkommen würde, ist wohl eine nicht hinreichend begründete und für die tierischen Zellen jedenfalls nicht allgemein gültige Annahme, die übrigens für ein Verständnis der Lipoidwirkung im obigen Sinne nicht unbedingt notwendig sein dürfte. Gegen die Theorie OVERTONS, welche im allgemeinen große Zustimmung gefunden hat, sind auch von einigen Seiten Einwendungen erhoben worden¹. So paßt sie, was übrigens OVERTON selbst hervorgehoben hat, nicht für alle Fälle, nach COHNHEIM z. B. nicht zur Erklärung der Resorptionsverhältnisse im Darmkanale, und nach MOORE und ROAF ist sie nicht imstande, gewisse Eigenschaften der Zelle, z. B. die verschiedene Zusammensetzung der Elektrolyte inner- und außerhalb der Zelle und die selektive Aufnahme gewisser löslichen Substanzen, wie Nahrungsmittel, Arzneistoffe, Toxine und Antitoxine seitens der Zelle zu erklären. Die Untersuchungen der letztgenannten Forscher basieren wesentlich auf Untersuchungen über das Verhalten der Mineralstoffe, und sie zeigen, daß die obige Theorie gewisse Schwierigkeiten für das Verständnis des ungemein wichtigen Austausches von Mineralstoffen zwischen Zelle und Außenflüssigkeit darbietet. Auch läßt sich die Tatsache, daß die Zellen für Wasser leicht durchlässig sind, durch die OVERTONSche Theorie nur sehr schwer erklären.

Besonders hat J. TRAUBE gegen die OVERTONSche Theorie Stellung genommen². Nach ihm ist das Übertreten einer Substanz aus wässriger Lösung in die Zellen in erster Linie an deren sog. Haftdruck in der Wasserlösung bedingt. Der Haftdruck ist nach TRAUBE die Anziehung zwischen Lösungsmittel und Gelöstem; derselbe soll nicht mit dem osmotischen Drucke identisch sein, sondern wird durch die Oberflächenspannung der Lösung gemessen. Nun hat es sich herausgestellt, daß diejenigen Stoffe, welche von den Zellen nicht oder nur spärlich aufgenommen werden, den Oberflächendruck des Wassers beim Auflösen nicht erniedrigen. Diejenigen Stoffe dagegen, welche die Oberflächenspannung erniedrigen, dringen in die Zellen ein. Aus einem Satz von GIBBS ergibt sich ferner, daß Stoffe, welche beim Auflösen in Wasser dessen Oberflächenspannung erniedrigen, an der Oberfläche der Lösung in größerer Konzentration vorkommen als im Innern. Nach TRAUBE ist folglich der Haftdruck geringer, je niedriger die Oberflächenspannung der Wasserlösung ausfällt. Sonst muß eigentlich für die Bewegungsrichtung eines Stoffes an der Grenze zwischen zwei Phasen (Wasserlösung und Zelle) das Verhältnis zwischen dem Haftdrucke des Stoffes in den beiden Phasen bestimmend sein. Indessen kann der Haftdruck des Stoffes nur in der Wasserlösung direkt gemessen werden. TRAUBE stützt seine Theorie durch verschiedene Versuche, nach welchen Glieder der-

¹ Vgl. O. COHNHEIM, Die Physiologie der Verdauung und Ernährung (1908). J. LOEB in OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie 2, 1. S. 105. T. B. ROBERTSON, Journ. of biol. Chem. 4 (1908); B. MOORE und H. ROAF, Bioch. Journ. 3 (1908). ² PFLÜGERS Arch. 105, 541 (1904); 123, 419 (1908); 132, 511 (1910); 140, 109 (1911).

selben homologen Reihen, in Wasser in solchen Konzentrationen aufgelöst, daß die Lösungen dieselbe Oberflächenspannung besitzen, auch dasselbe Vermögen zeigen, in Zellen einzudringen. Die Nichtübereinstimmung in anderen Fällen wird von TRAUBE auf die Reibung in der Grenzschicht zwischen der Zelle und der umspülenden Lösung zurückgeführt¹. Wie wir weiter unten ersehen werden, erinnern die Ausführungen von TRAUBE sehr an die herrschende Ansicht über das Zustandekommen der Adsorptionsphänomene oder der Aufnahme von gelösten Stoffen durch feste Körper. Auch hat LÖWE beim Studium der Aufnahme verschiedener gelöster Substanzen seitens der Lipoider gefunden, daß der Prozeß nicht wie die OVERTONSche Theorie verlangt, dem HENRYschen Absorptionsgesetz folgt, sondern eher eine Adsorption darstellt².

Von verschiedenen Seiten wird behauptet, daß die Volumänderungen der Zellen und Gewebe als Quellungs- oder Entquellungserscheinungen aufzufassen seien. Indessen dürften wohl auch bei den letztgenannten Prozessen osmotische Kräfte wirksam sein.

Gewisse Substanzen, welche für den Lebensprozeß von allergrößter Bedeutung sind und wahrscheinlich innerhalb der Zellen in großem Umfang verbrannt werden, haben nach den obigen Versuchen nur ein begrenztes Vermögen, in die Zellen einzudringen. Diese Stoffe sind die Zuckerarten und die Aminosäuren. Auch ist die Gegenwart von Salzen innerhalb der Zellen nach den obigen Versuchen nicht leicht verständlich. Das Verhalten von Traubenzucker ist von mehreren Forschern untersucht worden und zwar mit verschiedenen Ergebnissen³. Neuerdings hat EGE gefunden, daß die roten Blutkörperchen von Ziege, Rind, Kaninchen und Hund den Zucker nicht einlassen, wohl aber die vom Menschen⁴. Mit Rücksicht hierauf ist hervorzuheben, daß die Versuche über die Permeabilität animaler Zellen mit Zellen ausgeführt wurden, welche aus ihrem Zusammenhang mit dem lebenden Tiere entfernt waren. Auch wenn dieselben nicht als in physiologischem Sinne tot angesehen werden können, so ist es sehr wahrscheinlich, daß in denselben gewisse Lebensfunktionen aufgehört waren. Besonders läßt sich wohl denken, daß die Oxydationsprozesse, wodurch aufgenommene organische Substanzen innerhalb der Zellen in einfachere Produkte verwandelt werden, mindestens teilweise zum Stillstand gekommen waren. Daß indessen mindestens Salze und Zucker auch in dem lebenden Organismus wasseranziehend wirken und folglich in die Zellen nur in geringen Mengen eindringen, geht aus Versuchen von HEIDENHAIN hervor, nach welchen eben diese Stoffe als lymphtreibende Mittel zweiter Ordnung bezeichnet werden (Kap. 6). Diese Wirkung wurde auch von HEIDENHAIN auf ihr Vermögen, den Geweben Wasser zu entziehen, zurückgeführt.

Nehmen wir also an, daß die Zellen auch normalerweise nur geringe Mengen von Zucker und Aminosäuren auf einmal enthalten können, so würden, wenn diese Stoffe innerhalb der Zellen stetig verbrannt werden, immerhin neue Mengen nachkommen können, und es würden in der Weise allmählich große Mengen der genannten Stoffe aufgenommen und verbrannt werden. Hört aber die Verbrennung auf, so können keine neuen Mengen aufgenommen werden. Die Tatsache, daß gewisse Stoffe nur in geringen Mengen auf einmal aufgenommen werden, beweist also nicht, daß dieselben nicht innerhalb der Zellen verbrannt werden.

Nach MOORE und ROAF sind die Salze der Blutkörperchen in Form von „Adsorbaten“ vorhanden; dieselben werden von den festen Bestandteilen der

¹ Intern. Zeitschr. f. phys. chem. Biol. 1, 275 (1914). ² Bioch. Zeitschr. 42, 150, 190, 205, 207 (1912). ³ Literaturangabe bei FALTA und RICHTER-QUITTNER, Bioch. Zeitschr. 100, 148 (1919). ⁴ Studier over Glukosens fordeling mellem Plasmaet og de røde Blodlegemer, København, 1919; vgl. auch S. KOZAWA, Zentralbl. f. Physiol. 27, Nr. 15 (1913) und H. C. HAGEDORN, Bioch. Zeitschr. 107, 248 (1920).

Blutkörperchen adsorbiert¹. Wie wir weiter unten lernen werden (S. 22), kann eine adsorbierende Substanz nur eine begrenzte Menge einer anderen aufnehmen. Wird, nachdem die Sättigungsgrenze erreicht ist, von dem adsorbierten Stoff noch mehr zugesetzt, so wird davon praktisch nichts mehr aufgenommen. In der Weise könnte es also erklärt werden, daß die Blutkörperchen von zugesetzten Salzen nur sehr wenig aufnehmen. Das geringe Aufnahmevermögen in bezug auf Zuckerarten und Aminosäuren läßt sich vielleicht in ähnlicher Weise erklären. Daß Adsorptionsprozesse bei der Aufnahme von Nahrungsstoffen seitens der Orgazellen teilnehmen, wird auch von RUBNER angenommen², und nach EGE soll Zucker durch Blutkörperchen von Menschen zunächst adsorbiert und dann nur allmählich aufgenommen werden³. Zu ähnlichen Resultaten kamen ABDERHALDEN und H. KÜRTEIN in bezug auf die Aufnahme von Peptonen, Polypeptiden und Aminosäuren seitens Blutkörperchen vom Rinde⁴.

Über das Vermögen des Eiweißes mit Alkali- und Säureionen Salze zu bilden und dessen Fähigkeit aus dem Grunde anorganische Stoffe aufzunehmen und zu binden siehe Abschnitt II (Kolloide).

Osmotischer Druck tierischer Flüssigkeiten. Wie aus dem Obigen ersichtlich, übt eine Substanz auf lebende Zellen einen ganz verschiedenen Einfluß aus, je nachdem dieselbe in die Zellen einzudringen imstande ist oder nicht, indem diejenigen Substanzen, welche nicht eindringen, den Zellen Wasser zu entziehen vermögen, die anderen nicht. Daher wird auch der von den nicht eindringenden Stoffen herrührende Teil des osmotischen Druckes der Körperflüssigkeiten als effektiver osmotischer Druck bezeichnet. In dieser Weise wirken folglich vor allem die Salze der Alkalien und Erdalkalien sowie die Zuckerarten. Da Zucker sowie auch die Stoffe, welche nach eben erwähnten Versuchen leicht von den Zellen aufgenommen werden, unter gewöhnlichen Verhältnissen nur in sehr geringen Mengen im Blute vorkommen und ferner die Eiweißkörper praktisch ohne Belang für den osmotischen Druck sind, so wird der normale osmotische Druck des Blutes hauptsächlich an dessen Salzen liegen. Da die Methode der Gefrierpunktsbestimmung für tierische Flüssigkeiten fast die einzige ist, die zur Anwendung kommt, so wird gewöhnlich die Gefrierpunktserniedrigung (Δ) als Maß des osmotischen Druckes angegeben. Für das Blut der Säugetiere ist Δ , abgesehen von geringen von der Nahrung und vielleicht auch von anderen Umständen abhängigen Schwankungen, konstant und rund = $0,56^{\circ}$, was einer $0,90\%$ NaCl-Lösung und einem osmotischen Druck von etwa $6\frac{1}{2}$ Atmosphären entspricht⁵. Bei niederen Tieren kann Δ einen geringen Wert betragen, z. B. beim Frosch ($\Delta = 0,46^{\circ}$). Bei den wirbellosen Meerestieren haben die Körperflüssigkeiten den gleichen osmotischen Druck wie das umgebende Meereswasser ($\Delta = 2,3^{\circ}$) und schwankt mit dem Salzgehalt des Wassers (BOTTAZZI). Bei niederen Fischen (Selachier) ist auch der osmotische Druck des Blutes gleich dem des umgebenden Mediums; bei höheren Fischen (Teleostier) niedriger ($\Delta = 1,0^{\circ}$, BOTTAZZI). Bei den Selachiern soll der osmotische Druck des Blutes hauptsächlich durch Harnstoff bedingt sein (SCHRÖDER)⁶.

Bei Fischen, die sowohl im Meere wie in süßem Wasser leben, z. B. beim Aale, findet man bei Süßwasseraufenthalt einen niedrigeren osmotischen Druck ($\Delta = 0,41^{\circ}$) als bei Aufenthalt in Meereswasser ($\Delta = 0,55^{\circ}$)⁷. Bei niederen Wassertieren ist also der osmotische Druck der gleiche wie der des umgebenden Mediums; bei höher stehenden hält sich derselbe mehr unabhängig von der Umgebung. HÖBER macht auf diesen Umstand aufmerksam und weist auf die Analogie mit der Körperwärme verschiedener Tiere hin⁸.

¹ Bioch. Journ. 3, 55 (1908). ² Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1913. 240. ³ Bioch. Zeitschr. 114, 88 (1920). ⁴ PFLÜGERS Arch. 189, 311 (1921). ⁵ HAMBURGER, Osmotischer Druck und Ionenlehre. I. 456. ⁶ BOTTAZZI, Archives ital. de biol. 28, 61 (1897); SCHRÖDER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 14, 576 (1890). ⁷ DEKHUISEN, Arch. néerland 10, 121 (1905); QUINTON, Compt. rend. soc. biol. 57, 470, 513 (1904). ⁸ Physik. Chem. der Zelle und der Gewebe.

Gehen wir zu anderen Körperflüssigkeiten über, so ist zunächst zu erwähnen, daß die Lymphe einen etwas höheren osmotischen Druck zeigt als das Blut, und zwar aus dem Grunde, daß die Lymphe aus den Geweben Stoffwechselprodukte von niedrigem Molekulargewicht aufnimmt¹. Von anderen Flüssigkeiten haben die Milch und die Galle den gleichen osmotischen Druck wie das Blut², der Speichel einen niedrigeren³. Der Harn des Menschen und der Säugetiere hat gewöhnlich einen weit höheren osmotischen Druck als das entsprechende Blut⁴. Für Menschenharn schwankt Δ zwischen $1,3^0$ und $2,3^0$. Nach reichlichem Trinken sowie unter gewissen pathologischen Verhältnissen (z. B. Diabetes insipidus) kann der osmotische Druck des Harnes unter dem des Blutes liegen. Die Frage nach dem osmotischen Drucke tierischer Flüssigkeiten unter normalen und pathologischen Bedingungen wird in „Physikalische Chemie und Medizin“ (herausgegeben von KORÁNYI und RICHTER) von verschiedenen Verfassern ausführlich behandelt.

II. Kolloide.

Das Wort Kolloid rührt von GRAHAM her, der unter diesem Namen verschiedene Substanzen zusammenfaßte, welchen die Fähigkeit abgeht, durch eine tierische Membran zu diffundieren. Im Gegensatz dazu bezeichnete GRAHAM diejenigen Stoffe, welche eine Membran durchzudringen imstande sind, als Kristalloide, da dieselben in der Regel kristallisieren, welche Eigenschaft mit wenigen Ausnahmen den Kolloiden nicht zukommt⁵. Zu den Kolloiden rechnete GRAHAM lösliche Kieselsäure und analoge Formen von Zinnsäure, Titansäure, Molybdänsäure und Wolframsäure, die Hydrate von Tonerde und analogen Metalloxyden, wenn sie in der löslichen Form existieren, ferner Stärke, Dextrin, die Gummiarten, Karamel, Gerbsäure, Albumin, Leim.

Einige Kolloide zeichnen sich dadurch aus, daß sie unter gewissen Bedingungen in stark wasserhaltiger, gallertartiger Form erstarren. Für den Fall, daß Wasser als Lösungsmittel angewandt wird, bezeichnet man mit GRAHAM die gelöste Form als Hydrosol und die gallertartige als Hydrogel oder einfach Gel. Neuerdings wird als Gel auch der wasserfreie oder nahezu wasserfreie Zustand bezeichnet, in welchem gewisse Kolloide aus ihren Lösungen sich abscheiden können.

Durch Diffusion durch eine Membran (von GRAHAM Dialyse genannt) kann man also kolloide Substanzen von Kristalloiden trennen. Kolloide Kieselsäure sowie entsprechende Formen gewisser anderer Säuren werden dadurch erhalten, daß lösliche Alkalisalze mit Salzsäure versetzt werden, worauf die überschüssige Salzsäure sowie die Chloride durch Dialyse entfernt werden. Die kolloide Tonerde erhielt GRAHAM durch Auflösen von Tonerdehydrat in Aluminiumchlorid. Durch Dialyse wurde das letztere Salz entfernt und das Hydrat blieb mit wenig oder keiner Salzsäure verbunden in Lösung.

Verschiedene Metallsulfide sind in kolloider Lösung erhalten worden. So werden kolloide Lösungen von As_2S_3 und Sb_2S_3 dadurch erhalten, daß Schwefelwasserstoff in die verdünnten Lösungen der entsprechenden Oxyde eingeleitet wird⁶ und kolloides CuS läßt sich durch Auswaschen der gefällten Verbindung mit Wasser darstellen, durch welche Behandlung das CuS schließlich in Wasser löslich wird⁷.

Endlich können auch die Metalle als Hydrosole erhalten werden, und zwar in zweierlei Weise:

1. Durch Behandlung eines Salzes mit verschiedenen Reduktionsmitteln (z. B. Formylaldehyd, hydroschwefliger Säure, Hydrazin, Hydroxylamin) sind verschiedene Metalle in kolloider Lösung erhalten worden⁸. Da die erhaltenen Lösungen in vielen Fällen sich als sehr unbeständig erwiesen haben, hat man es zweckmäßig gefunden, ihre Haltbarkeit durch Zugeben von organischen Kolloiden (z. B. Leim) zu erhöhen. Auf die Wirkungsweise dieser sog. Schutzkolloide wird später eingegangen werden.

¹ LEATHES, Journ. of physiol. 19, 1 (1895). ² DRESER, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 29, 303 (1892). ³ NOLF, Travaux du lab. de phys. de Liège 6, 225 (1901). ⁴ KORÁNYI, Zeitschr. f. klin. Med. 33, 1 (1897); 34, 1 (1898). ⁵ Ann. d. Chem. u. Pharm. 121, 1 (1862), sowie Ann. de Chim. et de Phys. (4) 3, 147 (1864). ⁶ H. SCHULTZE, Journ. prakt. Chem. Neue Folge. 25, 431 (1882) u. 27, 320 (1883). ⁷ SPRING, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 16, 1142 (1883). ⁸ MÜLLER, Allgemeine Chemie der Kolloide. Leipzig 1907, S. 6.

2. Zunächst hat BREIDIG ein Verfahren entdeckt, welches ermöglicht durch Kathodenzerstäubung von Metalldrähten unter Wasser reine Metallsole herzustellen¹. Dann lehrte SVEDBERG bei Anwendung von Induktionsströmen das Erwärmen der bei der Zerstäubung angewandten Flüssigkeit zu vermeiden. Dies hat es ermöglicht, die Zerstäubung auch unter organischen Flüssigkeiten auszuführen und sogar Sole von Leichtmetallen zu erhalten². Praktisch liegt nunmehr die Möglichkeit vor, alle Metalle und auch Metalloide als Sole zu bekommen.

Unter denjenigen Stoffen, welche als Kolloide erhalten worden sind, gibt es Säuren sowie auch Basen, und die chemischen Elemente sind als Kolloide bekannt, ebenso wie Körper von so kompliziertem molekularem Bau wie Eiweißstoffe und Stärke. Die kolloiden Stoffe haben also in chemischer Beziehung nichts Gemeinsames. Vielmehr sind die Kolloide und Kristalloide nur als verschiedene physikalische Zustände der Materie zu betrachten, und die Grenze zwischen beiden Zuständen ist oft ziemlich verwischt. Einige chemisch definierbare Körperklassen, z. B. die Eiweißkörper, treten nur oder vorzugsweise im kolloiden Zustand auf, andere z. B. lösliche anorganische Salze im kristalloiden. Schließlich gibt es wieder andere, welche in beiden Formen vorkommen können, z. B. Seifen (S. 15). Kurz läßt sich der Unterschied zwischen dem kristalloiden und dem kolloiden Zustand dahin zusammenfassen, daß die kristalloiden Stoffe in Lösung als Moleküle von mäßiger Größe vorkommen, während die Kolloide entweder sehr große Moleküle, Molekülaggregate oder jedenfalls Teilchen von einer größeren räumlichen Ausdehnung als die Kristalloide bilden. Aus einer solchen Betrachtungsweise ergeben sich ohne weiteres viele Eigenschaften der Kolloide. Wenn, wie nunmehr wohl allgemein angenommen wird, die Kolloidlösungen als in einer homogenen Flüssigkeit aufgeschlemmte feste oder flüssige Teilchen aufzufassen sind, finden sich in der „Lösung“ mindestens zwei räumlich gegeneinander abgegrenzte Bestandteile: die Kolloidteilchen und das Lösungsmittel. Dies wird in der Weise ausgedrückt: das System enthält zwei Phasen. Das Lösungsmittel wird oft richtiger als Dispersionsmittel bezeichnet und die Kolloidteilchen als disperse Phase. Eine kolloide Lösung ist also heterogen. Eine Kristalloidlösung ist dagegen in dem Sinne homogen, daß es nicht gelungen ist, mit unseren gegenwärtigen physikalischen Hilfsmitteln darin verschiedene Phasen nachzuweisen.

Der besseren Übersichtlichkeit wegen sei schon hier eine Einteilung der Kolloide gegeben, in bezug auf welche jetzt eine gewisse Einigkeit erreicht zu sein scheint. Dieselbe wurde zuerst von PERRIN aufgestellt und derselben haben sich später verschiedene Forscher angeschlossen³.

Die eine der zwei Kolloidgruppen wird als hydrophile Kolloide (Emulsionskolloide, Emulsoide, lyophile Kolloide, Hydrokolloide) bezeichnet, weil in den Wasserlösungen noch eine gewisse Beziehung zwischen gelöster Substanz und Lösungsmittel angenommen wird, was sich besonders durch eine gewisse Zähigkeit der Lösungen kundgibt. Die hydrophilen Kolloide gelatinieren oft beim Abkühlen, das Gel ist wieder in Wasser löslich (reversibel), und im allgemeinen lassen sich die hydrophilen Kolloide durch Elektrolyte schwieriger aus ihren Lösungen ausscheiden als die folgende Klasse. Zu den hydrophilen Kolloiden gehören Substanzen, welche für die physiologische Chemie von allergrößter Bedeutung sind, z. B. Proteinkörper, Stärke, Glykogen, Seifen in Wasserlösung.

Im Gegensatz zu den hydrophilen Kolloiden werden die Kolloide vom Typus der kolloiden Metalle unter der Benennung Suspensionskolloide (Suspensioide, hydrophobe Kolloide, lyophobe Kolloide, Anhydrokolloide) zusammengefaßt, da dieselben als im Lösungsmittel suspendierte feste Partikelchen betrachtet werden können und keine nähere Beziehung zum Lösungsmittel angenommen zu werden

¹ Anorganische Fermente. Leipzig 1901, S. 24. ² Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **38**, 3616 (1905); **39**, 1705 (1906). ³ PERKIN, Journ. de Chimie phys. **3**, 84 (1905).

braucht. Die Zähigkeit der Lösungen soll von der des reinen Lösungsmittels nur wenig verschieden sein; außerdem sind die Suspensionskolloide nicht gelatinierbar, nicht quellbar und leicht durch Elektrolyte fällbar. Zu dieser Gruppe gehören außer den Metallsolen auch die kolloiden Metallsulfide sowie gewisse typische Suspensionen, welche dadurch erhalten werden, daß wasserunlösliche Substanzen in anderen Flüssigkeiten (Alkohol, Azeton) aufgelöst werden und die Lösung dann in viel Wasser eingegossen wird. Dabei fallen die Stoffe in fein verteiltem Zustand aus. Solche Suspensionen verhalten sich in vielen Beziehungen wie Suspensionskolloide. Hierher gehören Suspensionen von Mastix¹, Kolophonium², Cholesterin³.

Die hydrophilen Kolloide stehen den Kristalloiden näher als die Suspensionskolloide, und der Übergang zwischen den Kristalloiden und den hydrophilen Kolloiden ist nur ein allmählicher. Auf der Grenze stehen z. B. die Peptone und Albumosen, welche zwar zu den Eiweißkörpern gerechnet werden, aber zum Teil recht gut dialysieren. Andererseits gibt es auch Kolloide, die gewissermaßen Übergänge zwischen den hydrophilen Kolloiden und den Suspensionskolloiden bilden. Schließlich gibt es auch zwischen den Suspensionskolloiden und im Wasser suspendierten feinpulverigen Substanzen (z. B. Kaolin) zahlreiche Zwischenglieder.

Elektrische Fortführung suspendierter Teilchen. Ein nicht zu schwacher elektrischer Strom besitzt das Vermögen, kleine Flüssigkeitsmengen, die sich in einer Kapillare oder in einem porösen Diaphragma befinden, in Bewegung zu setzen. In einer Flüssigkeit suspendierte Teilchen wandern auch unter dem Einfluß des elektrischen Stromes, und zwar je nach der Natur der Flüssigkeit und der Teilchen, zur Anode oder Kathode. Diese Erscheinung wird Kataphorese genannt. Solche Bewegungen sind auch in kolloiden Lösungen nachgewiesen worden. Nach W. BILTZ wandern in dialysierten Wasserlösungen im allgemeinen die kolloiden Metallhydroxyde zur Kathode und die übrigen Kolloide (Metalle, Schwefelmetalle, Säuren) zur Anode⁴. Die Kolloidteilchen sind demnach wahrscheinlich in Wasser elektrisch geladen, infolgedessen die negativ geladenen zur Anode, die positiv geladenen zur Kathode wandern. Dialysierte Eiweißlösungen zeigen nach älteren Untersuchungen keine Kataphorese. Zusatz von Säure oder Alkali erteilt aber dem Eiweiß positive resp. negative Ladung, infolgedessen das Eiweiß in alkalischer Lösung zur Anode, in saurer zur Kathode wandert (HARDY, PAULI)⁵. Nach Angaben von MICHAELIS wandert das Eiweiß in vollkommen neutraler Lösung eindeutig nach der Anode, für den Fall, daß eine solche Versuchsanordnung getroffen wird, wodurch die Ausbildung von saurer bzw. alkalischer Reaktion an der Anode bzw. Kathode vermieden wird⁶. Wird die neutrale Eiweißlösung mit einer Spur von Säure versetzt, so wandern die Teilchen kathodisch. Bei einem gewissen, sehr schwachem Säuregrade kehrt sich also die Wanderungsrichtung der Teilchen um. Bei dieser Reaktion ist keine Wanderung bzw. eine doppelseitige Wanderung des Proteinkörpers wahrzunehmen. Diesen sog. isoelektrischen Punkt haben MICHAELIS, RONA und ihre Mitarbeiter für verschiedene Proteinstoffe bestimmt⁷. MICHAELIS und RONA glauben im isoelektrischen Punkt die günstigste Reaktion für die Ausfällung der Proteinkörper gefunden zu haben, die aber auch von anderen Ionen beeinflusst wird. Die Lage des isoelektrischen Punktes wird durch die Wasserstoffionenkonzentration angegeben. Da diese durch den Ausdruck $10^{-\text{pH}}$ repräsentiert wird (siehe weiter unten), wird gewöhnlich nur der Wert von pH angeführt. Bei neutraler Reaktion

¹ Zeitschr. f. physik. Chem. 57, 47 (1906). ² Ebenda 38, 385 (1901). ³ Bioch. Zeitschr. 7, 152 (1908). ⁴ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 37, 1095 (1904). ⁵ HARDY, Journ. of Physiol. 24, 288 (1899); PAULI, HOFMEISTERS Beiträge 7, 531 (1906). ⁶ Bioch. Zeitschr. 16, 81 (1909); 19, 181 (1909); 24, 79; 27, 38; 28, 193; 29, 439 (1910); 33, 456 (1911); 41, 373 (1912); 47, 260 (1912); 94, 240 (1919). ⁷ Siehe Anhang dieses Kap.

ist $p_H = 7,07$; größere Werte entsprechen alkalischer, kleinere Werte saurer Reaktion. Der isoelektrische Punkt der Eiweißkörper tierischer Herkunft liegt im allgemeinen auf dem sauren Gebiet (p_H rund = 5), nur für das Globin wurde der isoelektrische Punkt bei alkalischer Reaktion ($p_H = 8,1$) gefunden (OSATO)¹ und für das Hämoglobin wurde annähernd neutrale Reaktion angegeben². Reines Glykogen wandert nach GATIN-GRUZEWSKA deutlich und regelmäßig zur Anode³.

Osmotischer Druck. Wie bereits hervorgehoben wurde, läßt sich der osmotische Druck der Lösungen der Kristalloide nur ausnahmsweise durch Anwendung semipermeabler Membranen ermitteln, und zwar aus dem Grunde, daß Membranen, die für Kristalloide impermeabel sind, sich nur sehr schwer darstellen lassen. Für Kolloide sind dagegen die meisten Membranen impermeabel, und für diese Stoffe läßt sich in der Tat der osmotische Druck am besten mit Hilfe einer Membran in einem sog. Osmometer direkt bestimmen. Wie MOORE und ROAF hervorheben, lassen sich mit einem solchen Apparat Druckunterschiede bestimmen, die durch Ermittlung des Gefrierpunktes nicht nachweisbar sind⁴.

Äquimolekulare Lösungen verschiedener Nichtleiter ergeben den gleichen osmotischen Druck. Daraus folgt, daß wenn verschiedene Nichtleiter in Lösungen gleicher prozentischer Konzentrationen vorhanden sind, diese Lösungen osmotische Spannungen besitzen müssen, welche den Molekulargewichten umgekehrt proportional sind. Gewisse Kolloide, die in anderem Zusammenhang abgehandelt werden (Proteinkörper, Glykogen u. a.), müssen offenbar ein sehr großes Molekül besitzen. Es läßt sich also voraussagen, daß diese Stoffe einen sehr geringen osmotischen Druck ergeben müssen. Die Proteinstoffe enthalten immer in geringen Mengen Salze, die entweder in irgendeine Verbindung mit den Kolloiden eingetreten sind oder als schwer zu beseitigende Verunreinigungen zu betrachten sind. Deshalb wurde es wiederholt behauptet, daß diese Salze wohl für kleine osmotische Druckdifferenzen verantwortlich sein könnten. Auch konnte REID durch sorgfältiges Waschen kristallisierter Eiweißkörper aus Serum und Eierklar Präparate gewinnen, die im Osmometer zum Schluß keinen osmotischen Druck ergaben⁵. Demgegenüber wird aber von verschiedenen Seiten betont, daß der osmotische Druck von Eiweißlösungen sehr an der Behandlung liegt, welche die Eiweißkörper vor der Bestimmung erfahren haben. Mit Eiweißpräparaten, welche einer weniger eingreifenden Vorbehandlung ausgesetzt worden waren (Serumproteine, Eieralbumin), haben STARLING⁶ und andere Forscher, sowie auch REID (mit Hämoglobin) einen geringen osmotischen Druck nachweisen können, und zwar mit Hilfe der osmotischen Methode⁷. Nach STARLING entsprechen die Eiweißstoffe des Serums einem Drucke von 30—40 mm Hg und REID fand für 1%ige Hämoglobinlösungen einen Druck von 3—4 mm Hg. Der Einfluß von zugesetzten Stoffen auf den osmotischen Druck wurde von LILLIE in der Weise geprüft, daß die zu prüfende Substanz in gleicher prozentischer Konzentration der Innen- und Außenflüssigkeit zugesetzt wurde. Es wurde gefunden, daß Nichtleiter ohne Einwirkung waren, daß aber Alkalien und Säuren den osmotischen Druck von Gelatinelösungen vermehren, während Salze den Druck von Gelatine sowie von Eieralbumin erniedrigen⁸. Außerdem findet LILLIE den osmotischen Druck abhängig von der Vorgesichte des Kolloids. Erwärmen sowie Schütteln der Lösungen scheinen Veränderungen des Aggregatzustandes hervorzurufen, welche nicht oder nur sehr langsam rückgängig sind. Auch die durch Salze hervorgerufenen Änderungen des osmotischen Druckes führt LILLIE auf veränderte Aggregatzustände zurück,

¹ Bioch. Zeitschr. 132, 485 (1922). ² MICHAELIS und DAVIDSOHN, Bioch. Zeitschr. 41, 102 (1912). ³ PFLÜGERS Arch. 103, 287 (1904). ⁴ Biochem. Journ. 2, 34 (1900). ⁵ Journ. of Physiol. 31, 438 (1904). ⁶ Ebenda 19, 322 (1896). ⁷ REID, Ebenda 33, 12 (1905). ⁸ Amer. Journ. of Physiol. 20, 127 (1907).

indem die Kolloide durch Zugeben von Salzen näher ihrem Fällungspunkt gebracht und wohl zu größeren Aggregaten vereinigt werden. Infolgedessen wird die Zahl der Partikelchen vermindert und, da diese Zahl für den osmotischen Druck entscheidend sein muß, dieser Druck erniedrigt. In Übereinstimmung hiermit wird der eben erwähnte Einfluß von Säuren und Alkalien auf den osmotischen Druck von Gelatine durch eine Vermehrung der Teilchen erklärt¹. J. LOEB fand bei Versuchen mit Gelatin ein Minimum des osmotischen Druckes im isoelektrischen Punkte ($p_H = 4,7$). Nach beiden Seiten steigt dann der Druck, bis ein Maximum erreicht wird auf der sauren Seite bei $p_H = 3,4$ und auf der alkalischen bei $p_H = 8,4$. Zugabe von mehr Säure als zum Erreichen von $p_H = 3,4$ und von mehr Alkali, als zum Erreichen von $p_H = 8,4$ erfordert wird, wirkt erniedrigend auf den Druck. Dasselbe bewirken zugesetzte Salze und zwar ist auf der sauren Seite das Anion und auf der alkalischen das Kation der zugesetzten Stoffe das Wirksame². Mit Rücksicht auf den osmotischen Druck des Eiweißes sei auch erwähnt, daß nach E. HAMMARSTEN hochmolekulare Elektrolyte einen osmotischen Druck aufweisen können, der kleiner ist als der Anzahl der Ionen entspricht, und dies ist auch bezüglich des Eiweißes auf der sauren Seite des isoelektrischen Punktes der Fall³.

Wie wir oben gefunden haben, ist die Ermittlung der Siedepunktserhöhung oder der Gefrierpunktserniedrigung die einfachste Weise, den osmotischen Druck der Lösung eines kristalloiden Stoffes auszufinden. Versucht man eine solche Bestimmung mit einer kolloiden Lösung auszuführen, so erhält man für die Erhöhung des Siedepunktes oder die Erniedrigung des Gefrierpunktes kaum meßbare Größen. Dies bedeutet nach dem oben Gesagten, daß die Moleküle oder die Teilchen sehr groß sein müssen. F. KRAFT fand für Seifen in Wasserlösung keine Siedepunktserhöhung, aber für dieselben Stoffe in Alkohollösung Werte, welche mit den aus den Formeln berechneten Molekulargrößen übereinstimmten. In Wasserlösung verhalten sich folglich die Seifen als kolloide, in Alkohollösung als kristalloide Stoffe⁴.

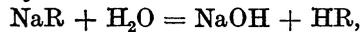
Filterbarkeit. In einer Flüssigkeit suspendierte, grobe Partikel lassen sich durch jedes Filter von der Flüssigkeit trennen. Je feiner die suspendierten Teilchen sind, desto dichtere Filtra müssen angewandt werden. Umfassende Studien über das Filtrieren von Kolloiden sind von BECHHOLD ausgeführt worden⁵. BECHHOLD wandte Papierfiltra an, welche mit in Eisessig aufgelöstem Kollodium imprägniert waren. Je nach der Konzentration der Kollodiumlösung wurden Filtra von verschiedener Porenweite erhalten. Die kolloiden Lösungen wurden unter einem Druck von bis 5 Atmosphären durch die Filtra gepreßt. Es zeigte sich zunächst, daß alle kolloide Lösungen Teilchen von verschiedener Größe enthalten. Trotzdem läßt sich für jede Lösung ein Filter auftreiben, dessen Poren eben eng genug sind, um alle Partikelchen zurückzuhalten. In der Weise konnte BECHHOLD die Kolloide in einer Reihe nach fallender Größe der kleinsten Partikelchen ordnen. Es stellte sich heraus, daß im allgemeinen die anorganischen Kolloide (Berlinerblau, Platin, Eisenoxyd, Gold, Silber) gröbere Teilchen bilden als die organischen (Gelatine, Hämoglobin, Serumalbumin, Albumosen, Dextrin). Hierbei ist doch zu bemerken, daß nach ZSIGMONDY die Teilchengröße desselben Kolloids bei der einen Herstellung größer ausfällt als bei der anderen, sowie daß die Größe beim Aufbewahren sich ändern kann⁶.

Durch Filtrieren von Albumoselösungen durch ungleich dichte Filtra konnte BECHHOLD nachweisen, daß je größere Teilchen die Albumosen bilden, desto leichter sind dieselben durch Ammoniumsulfat fällbar.

¹ PAULI, Koll. Zeitschr. 7, 241 (1910). ² Journ. of gen. Physiol. 1, 39, 237, 263, 483, 559 (1918—1919). ³ Bioch. Zeitschr. 151, 177 (1924). ⁴ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 29, 1328 (1896); 32, 1584 (1899). ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 60, 631 (1907). ⁶ Zur Erkenntnis d. Koll. 1905, S. 104 sowie Zeitschr. f. Elektrotechn. 12, 634 (1906).

Diffusion. Wir haben bereits gesehen, daß der osmotische Druck der kolloiden Lösungen ein sehr geringer ist. Da ferner der osmotische Druck einer Lösung die Triebkraft für die Diffusion der Teilchen abgibt, so ist sofort zu ersehen, daß die Diffusionsfähigkeit nur eine sehr begrenzte sein kann. Dies gilt sowohl für die freie Diffusion wie vor allem für die Diffusion durch eine Membran (Dialyse). Beide wurden zuerst von GRAHAM studiert. Erstere wurde sehr gering, aber in mehreren Fällen meßbar gefunden, während die Tatsache, daß die Kolloide nicht durch Membrane diffundierten (nicht dialysierten), eben als der konstanteste Unterschied zwischen den Kolloiden und den Kristalloiden angeführt wurde. Indessen gibt es auch hier keine scharfe Grenze, und die Dialyse hängt vor allem von der Größe der Teilchen sowie auch von der Beschaffenheit der Membran ab.

Durch Dialyse mit Hilfe von genügend dicken Membranen werden, wie oben gesagt, kristalloide Substanzen von kolloiden geschieden. Dabei handelt es sich oft darum, einen durch die Membran passierenden Teil eines Salzes von einem nichtpassierenden zu scheiden, z. B. Eiweiß von Alkali oder Säure, mit welchen es salzartige Verbindungen bildet, zu befreien. Solche Salze sind wohl immer mehr oder weniger hydrolytisch dissoziiert nach der Formel



wo R das nichtdialysable Anion (z. B. von Eiweiß) bedeutet. Die gebildete Menge NaOH dialysiert weg und eine durch erneuerte Dissoziation entstandene NaOH-Menge wird in der gleichen Weise entfernt. Schließlich steht nur die nicht dialysable Verbindung H'R oder deren Ionen zurück.

Findet sich zur einen Seite einer Membran eine Eiweißverbindung mit einem dialysablen Ion, z. B. NaR oder $\text{R}_1 \cdot \text{Cl}$, wo R bzw. R_1 das Anion bzw. das Kation des Eiweißes bedeuten, und zur anderen Seite ein dialysables Salz, das das dialysable Ion des Eiweißsalzes enthält, z. B. NaCl, so hindert, wie F. G. DONNAN zuerst zeigte, die Gegenwart des nicht dialysablen Ion R oder R_1 mehr oder weniger vollständig die Dialyse der Verbindung, die am Anfang des Versuches zur anderen Seite der Membran sich befand¹. Andere nicht oder nur schwer dialysable Ionen, welche die Dialyse von sonst leicht dialysablen Salzen beeinflussen können, sind nach DONNAN die der Farbstoffsäuren und nach E. HAMMARSTEN die der Nukleinsäuren. Die letzteren Säuren kommen bei der Wasserstoffionenkonzentration der Zellen als Salze vor und aus dem Grunde können sie nach E. HAMMARSTEN die Verteilung der sonst dialysablen Salze und damit auch die des Wassers stark beeinflussen².

Neuerdings ist von Wo. PAULI die sog. Elektrodialyse für die Befreiung kolloider Lösungen von membrandurchgängigen Ionen angewandt worden. Dabei werden die Ionen unter dem Einfluß des elektrischen Stromes durch die Membran zur Anode oder Kathode transportiert, was die Herstellung völlig salzfreien Eiweißes ermöglichen soll³.

Innere Reibung. Unter der inneren Reibung einer Flüssigkeit versteht man die Kraft, welche der Verschiebung der Teilchen der Flüssigkeit gegeneinander Widerstand leistet. Die innere Reibung ist folglich ein Ausdruck für die Zähigkeit oder die Viskosität der Flüssigkeit.

Für physiologische Zwecke bestimmt man die innere Reibung, indem man die Zeit ermittelt, welche ein gegebenes Volumen Flüssigkeit braucht, um unter dem Druck seines eigenen Gewichtes durch eine Kapillare auszufließen. Diese Zeit, dividiert mit der entsprechenden für Wasser bestimmten Ziffer, ergibt die relative Viskosität der Lösung.

Es wird allgemein angenommen, daß die innere Reibung der Suspensionskolloide der des reinen Lösungsmittels gleich oder jedenfalls von derselben nur

¹ Zeitschr. f. Elektrochem. 17, 572 (1911). ² Zur Kenntnis der biologischen Bedeutung der Nukleinsäureverbindungen, Berlin 1924. ³ Biochem. Zeitschr. 152, 345, 360; 153, 253 (1924).

wenig verschieden ist. Dagegen sind die hydrophilen Kolloide in genügend konzentrierten Lösungen sehr zähflüssig, was wahrscheinlich damit in Zusammenhang steht, daß dieselben unter Umständen gelatinieren. PAULI sowie PAULI und HANDOVSKY haben stark dialysiertes Serum in bezug auf die innere Reibung untersucht¹. Zugabe von wenig Salz (bis 0,05 normal) bewirkt ein Absinken der inneren Reibung unter die der reinen Eiweißlösung, während Säuren und Alkalien in geringen Mengen eine mächtige Steigerung der Viskosität hervorrufen. J. LOEB fand für Gelatine ein Minimum der Viskosität im isoelektrischen Punkt; auch fand er, daß die Änderung der Viskosität unter dem Einfluß von Säuren, Alkalien und Salzen der Änderung des osmotischen Druckes parallel geht².

Die Oberflächenspannung einer Lösung besteht in einer auf die Oberfläche durch das Innere der Lösung ausgeübten Anziehung und resultiert darin, daß die Oberfläche sich auf ein Minimum zu reduzieren bestrebt ist. Eine Äußerung dieser Spannung ist die Erscheinung, daß gewisse Flüssigkeiten in Kapillarröhrchen, deren eines Ende darin eingetaucht ist, emporsteigen. Aus der Höhe, bis zu welcher eine Flüssigkeit steigt, läßt sich deren Oberflächenspannung berechnen. In anderer Weise wird dieselbe aus der Tropfenzahl berechnet, welche ein gegebenes Volumen beim Ausfließen aus einer Röhre mit gegebener Abrißfläche bildet. Die Ausflußzeit ist also für die Viskosität maßgebend, und die Tropfenzahl für die Oberflächenspannung, indem die Tropfenzahl der Oberflächenspannung umgekehrt proportional ist³. Die Lösungen von Suspensionskolloiden besitzen die gleiche Oberflächenspannung wie das Dispersionsmittel, während die hydrophilen Kolloide eine niedrigere Oberflächenspannung als das Lösungsmittel ergeben.

Optische Eigenschaften. Kolloide Lösungen zeigen bei seitlicher Beleuchtung Opaleszenz, was daran liegt, daß das Licht an den suspendierten Teilchen reflektiert wird. Das reflektierte Licht ist zum Teil polarisiert. Dieses Phänomen (TYNDALL-Phänomen) rührt also von der Gegenwart kleiner Teilchen in der Flüssigkeit her und wird als Kennzeichen kolloider Lösungen betrachtet. Doch gibt es kolloide Lösungen (z. B. gewisse Goldlösungen, ZSIGMONDY), welche das TYNDALLSche Phänomen nicht zeigen, und andererseits sollen auch Lösungen von gewissen hochmolekularen Kristalloiden (Rohrzucker, Raffinose) das Phänomen hervorrufen können⁴.

Das sog. Ultramikroskop von SIEDENTOPF und ZSIGMONDY hat es ermöglicht, kolloide Partikelchen einer direkteren Beobachtung zu unterwerfen⁵. In diesem Apparat werden die kolloiden Teilchen durch direktes Licht möglichst stark beleuchtet, aber derart, daß kein Strahl der Beleuchtung direkt in das Auge des Beobachters gelangt. Die Teilchen werden dadurch sichtbar, daß im seitlich abgebeugten Licht Beugungsscheiben entstehen, welche innerhalb der Grenzen mikroskopischer Sichtbarkeit liegen. Von kolloiden Lösungen, wo die Teilchen dicht beieinander liegen, bekommt man im Mikroskop einen mehr oder weniger intensiven, homogenen, polarisierten Lichtkegel, wo die einzelnen Teilchen nicht voneinander zu unterscheiden sind. Dies wird erst durch Verdünnen der Lösung erreicht. Diejenigen Teilchen, welche durch Verdünnung der Lösung einzeln sichtbar gemacht werden können, werden Submikronen genannt; diejenigen, deren Lichteindruck beim Verdünnen allmählich verschwindet, Amikronen.

Auch in Lösungen organischer Kolloide sind Submikronen nachgewiesen worden. Unter diesbezüglichen Arbeiten sei nur eine von GATIN-GRUZEWSKA und W. BILTZ erwähnt, die mit besonders reinem Glykogen ausgeführt wurde⁶. Es wurde gefunden, daß die wässrige Lösung von Glykogen neben leicht erkennbaren Submikronen auch Amikronen enthält,

¹ Koll. Zeitschr. 3, 5 (1908); Bioch. Zeitschr. 18, 340 (1909); 24, 239 (1910). ² Journ. of general Physiol. 1, 3 (1918—1921). ³ TRAUBE, Int. Zeitschr. f. phys. chem. Biol. 1, 485. ⁴ LOBRY DE BRUYN und WOLFF, Rec. trav. chim. des Pays-Bas 23, 155 (1904). ⁵ ZSIGMONDY, Zur Erkenntnis der Koll. Jena 1905, S. 83. ⁶ PFLÜGERS Arch. 105, 115 (1904).

die zunächst ihre Gegenwart nur durch einen homogenen Lichtkegel kundgeben, aber durch Zugeben von Alkohol zu einzeln nachweisbaren Submikronen zusammengeballt wurden.

Brownsche Bewegung. Zuerst wurde von R. BROWN gefunden, daß kleine in Wasser suspendierte Teilchen eine zitternde Bewegung zeigen können, und das Phänomen wird oft nach seinem Entdecker die BROWNSCHE MOLEKULARBEWEGUNG genannt, obwohl die Teilchen in keiner Weise als Moleküle zu betrachten sind¹. Das Phänomen ist seitdem von vielen Forschern sowohl bei in Flüssigkeiten suspendierten festen Körpern wie bei kolloid gelösten Substanzen beobachtet worden.

Die BROWNSCHE BEWEGUNG der Kolloide wird als eine Äußerung einer allgemeinen Molekularbewegung der Materie angesehen. Dieselbe ist nach dieser Ansicht mit der nach der kinetischen Gastheorie supponierten Bewegung der Gasmoleküle zu vergleichen. Auch behaupten sowohl PERRIN wie SVEDBERG, daß die Gasgesetze auch für sehr verdünnte kolloide Lösungen in Geltung sind².

Ausfällung der Kolloide.

Die kolloid gelösten Stoffe können auf verschiedene Wege aus ihren Lösungen ausgeschieden werden. Manche kolloide Lösungen sind so unbeständig, daß dieselben nach kurzer oder längerer Zeit ohne jedes Hinzutun ausflocken (z. B. Kieselsäure, Metallhydroxyde). Einige Kolloide scheiden sich beim Erhitzen der Lösungen als flockige Niederschläge aus (gewisse Proteinsubstanzen, vgl. Kapitel 2). Andere erstarren beim Abkühlen von heiß konzentrierten Lösungen zu sehr wasserhaltigen, halbfesten Formen, sog. Gallerten oder Hydrogelen (Leim, Stärke, Agar).

Beim Eintrocknen der Hydrosole bei gewöhnlicher Temperatur bekommt man einen Rückstand, und je nachdem dieser in Wasser wieder löslich ist oder nicht, unterscheidet ZSIGMONDY zwischen reversiblen und irreversiblen Kolloiden³. Nach dieser Definition gehören Stärke, Dextrin, Agar, Gummi, Eiweiß zu den reversiblen Kolloiden, dagegen kolloide Kieselsäure, Zinnsäure, kolloide Metallhydroxyde und Sulfide, ferner die reinen kolloiden Metalle zu den irreversiblen Kolloiden. Die ersteren sind relativ unempfindlich gegen Elektrolytzusätze, während die letzteren schon durch geringe Elektrolytzusätze ausgeflockt werden, und zwar wiederum in irreversibler Form. Diese Einteilung deckt sich ziemlich gut mit der oben (S. 12) gegebenen, indem die reversiblen Kolloide mit den hydrophilen Kolloiden und die irreversiblen mit den Suspensionskolloiden einigmaßen zusammenfallen.

Elektrolytfällung der Suspensionskolloide. Beim Studium der Ausfällung der Kolloide durch Elektrolyte wird von jedem fällenden Elektrolyt die minimale Konzentration angegeben, bei welcher eben sichtbare Trübung erfolgt. Diese Konzentration wird in Millimol (0,001 Grammolekül pro Liter) ausgedrückt. Je geringer diese Konzentration ausfällt, um so größer ist das Fällungsvermögen des Stoffes.

Nun hat HARDY gefunden, daß anodisch wandernde Kolloide vorwiegend durch die Kationen, kathodisch wandernde Kolloide vorwiegend durch die Anionen der fällenden Elektrolyte ausgeflockt werden⁴. H. SCHULZE stellte fest, daß das fällende Vermögen sehr durch die Wertigkeit der fällenden Ionen bedingt ist, indem die zweiwertigen Ionen viel stärker wirken als die einwertigen und dreiwertige Ionen noch viel wirksamer sind als zweiwertige⁵.

Die Wertigkeitsregel wird überaus klar durch folgende, von FREUNDLICH ausgeführte Versuche zum Ausdruck gebracht. Die Ziffern geben die schwächste fällende Konzentration in Millimol pro Liter an⁶. Das Hydrosol war As_2S_3 (negativ), und die Wertigkeit der Kationen sollte demnach hauptsächlich für die fällende Wirkung bestimmend sein.

¹ Edinb. Phil. Journ. 5, 358 (1828); 8, 41 (1830). ² PERRIN, Kolloidchem. Beihefte 1, 221 (1910); SVEDBERG, Koll. Zeitschr. 7, 1 (1910). ³ Zur Erkenntnis d. Koll. S. 21. ⁴ Zeitschr. f. physik. Chem. 33, 385 (1900). ⁵ Journ. prakt. Chem. (2), 25, 431 (1882). ⁶ Koll. Zeitschr. 1, 323 (1907).

$\frac{K_2SO_4}{2}$	65,6	MgCl ₂	0,717
KCl	49,5	MgSO ₄	0,810
KNO ₃	50,0	CaCl ₂	0,649
NaCl	51,0	SrCl ₂	0,635
LiCl	58,4	BaCl ₂	0,961
$\frac{H_2SO_4}{2}$	30,1	Ba(NO ₃) ₂	0,687
HCl	30,8	ZnCl ₂	0,685
		UO ₂ (NO ₃) ₂	0,642
		AlCl ₃	0,0932
		Al(NO ₃) ₃	0,0982

Die fallende Wirkung von Anionen auf ein positives Hydrosol (Fe(OH)₃) ist aus folgendem Versuch von FREUNDLICH zu ersehen:

KCl	9,03	K ₂ SO ₄	0,204
KNO ₃	11,9	Tl ₂ SO ₄	0,219
NaCl	9,25	MgSO ₄	0,117
$\frac{BaCl_2}{2}$	9,64	K ₂ Cr ₂ O ₇	0,194

In der gleichen Weise wie die Suspensionskolloide verhalten sich gewisse schon erwähnte Suspensionen (z. B. Mastix) wie auch andere in Wasser aufgeschlämmte Teilchen. So fand SCHULZE, daß Trübungen von Tonteilchen mit klärenden Zusätzen (Alaun, Kalk) einen voluminöseren Bodensatz geben als ohne solche¹. SCHLOESSING fand, daß Tontrübungen, welche sonst monatelang nicht sedimentierten, durch minimale Mengen von Kalk oder Magnesia in 24—48 Stunden gefällt wurden². Derselbe wies auch auf die wesentliche Rolle hin, welche die Salze des Meerwassers bei der Sedimentation des einfließenden, getrübbten Flußwassers spielen müssen (Deltaufbildung).

Mit Rücksicht auf die eben erwähnten Verhältnisse, unter welchen die Suspensionskolloide durch Elektrolyte ausgefällt werden, ist das gegenseitige Fällungsvermögen von Suspensionskolloiden von erheblichem Interesse. Nach dem schon Gesagten können die Kolloide als Träger von Elektrizität betrachtet werden, und es hat sich herausgestellt, daß entgegengesetzt geladene Kolloide einander ausfällen können. Diese Regel wurde zuerst von LINDER und PICTON aufgestellt³ und ist seitdem von vielen Forschern bestätigt worden. Besonders hat W. BILTZ systematische Untersuchungen hierüber angestellt, wobei auch konstatiert wurde, daß gleichartig geladene Kolloide sich nicht ausfällen⁴. Zur gegenseitigen völligen Ausfällung elektrisch entgegengesetzt geladener Kolloide ist die Innehaltung bestimmter Mengenverhältnisse nötig. Bei der Einwirkung zweier entgegengesetzt geladener Kolloide in wechselnden Mengenverhältnissen ist ein Optimum der Fällungswirkung zu bemerken; bei Überschreiten der günstigen Fällungsbedingungen nach beiden Richtungen hin findet überhaupt keine Fällung statt.

In Analogie mit dem gegenseitigen Fällungsvermögen von Kolloiden nimmt W. BILTZ an, daß das besonders große Vermögen der meisten Schwermetallsalze Kolloide auszufällen an den hydrolytisch abgespaltenen und kolloid aufgelösten Metallhydroxyden liegt.

Schutzkolloide. Gewisse hydrophile Kolloide, welche nach dem bereits Gesagten nur schwer durch Elektrolyte fällbar sind, besitzen das Vermögen Suspensionskolloide gegen die fallende Wirkung der Elektrolyte zu schützen. Zunächst haben E. v. MEYER und LOTTERMOSER bei Silberhydrosol gefunden, daß die Gegenwart von Eiweißsubstanzen die Ausflockung durch Elektrolyte hindert⁵. Dann hat ZSIGMONDY die relative Wirkung der schützenden Kolloide untersucht und dabei beträchtliche Unterschiede gefunden⁶. Diejenige Anzahl von Milligramm Kolloid, welche eben nicht mehr ausreichte, um 10 ccm einer für den Zweck hergestellten Goldlösung (0,0053—0,0058%) gegen die Wirkung von 1 ccm 10% NaCl-Lösung zu schützen, wurde als Goldzahl des betreffenden

¹ Ann. Phys. (2), 129, 366 (1866). ² Compt. rend. 70, 1345 (1870). ³ Journ. chem. Soc. 71, 572 (1897). ⁴ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 37, 1095 (1904). ⁵ Journ. prakt. Chem. (2), 56, 241 (1897). ⁶ Zeitschr. analyt. Chem. 40, 697 (1901).

Kolloids bezeichnet. Am besten schützt Leim; dann kommen an die Reihe Hausenblase, Kasein, Eieralbumin, Gummiarabikum, Karagheen, Dextrin, Stärke. In der gleichen Weise werden auch kolloide Sulfide (As_2S_3 , Sb_2S_3 , CdS) gegen Elektrolyteinflüsse geschützt, wie A. MÜLLER und ARTMANN gezeigt haben¹. Auch anorganische Kolloide können als Schutzkolloide dienen. So wies W. BILTZ nach, daß Zirkoniumhydroxyd Gold besser zu schützen vermag als sogar Leim².

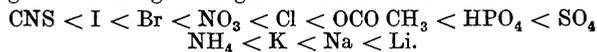
Durch Zusatz von organischen Schutzkolloiden kann die sonst irreversibel verlaufende Eintrocknung von anorganischen Kolloiden reversibel geleitet werden, indem der trockene Rückstand sich wieder in Wasser löst. Hierauf beruht die Anwendung der Schutzwirkung zur Herstellung haltbarer anorganischer Hydrosole, die sich in zahlreichen Fällen bewährt hat.

Nach BECHHOLD wird auch die Filtrierbarkeit von Suspensionskolloiden durch Kolloidiumfiltra beim Zugeben von organischen Kolloiden erhöht³. Auch dürfte es allgemein bekannt sein, daß gewisse pulverförmige Substanzen (z. B. Kohle) in Gegenwart von Eiweißstoffen leichter durch ein Filter passieren als ohne Eiweiß.

Die Wirkung der Schutzkolloide wird gewöhnlich nach einer Theorie von QUINCKE auf die gegenseitigen Oberflächenspannungen der beteiligten Stoffe zurückgeführt⁴ und der Prozeß gehört nach dieser Theorie zu den später zu erörternden Adsorptionerscheinungen. Nach der Theorie breitet sich unter gewissen Bedingungen das Schutzkolloid wie eine Hülle um die zu schützenden Teilchen aus. Hierdurch nimmt das Ganze die Eigenschaften des Schutzkolloids an und wird infolgedessen ebensowenig wie das Schutzkolloid durch Elektrolyte gefällt; beim Filtrieren wirkt das Schutzkolloid gewissermaßen wie ein Schmiermittel. Diese Theorie der Kolloidumhüllung hat eine gewisse Stütze in Versuchen von MICHAELIS und PINCUSOHN erhalten. Diese Forscher fanden nämlich, daß wenn Suspensionen von Indophenol und Mastix miteinander vermischt werden, die ultramikroskopisch wahrnehmbaren Teilchen an Zahl abnehmen; nach dem Mischen kommen die physikalischen Eigenschaften des Indophenols (Pseudofluoreszenz, positive Kataphorese) nicht mehr zum Vorschein⁵.

Elektrolytfällung der hydrophilen Kolloide. Die Salze der Alkalien fallen nach dem Gesagten die Suspensionskolloide schon bei schwacher Konzentration. Gegen die hydrophilen Kolloide verhalten sich aber die Alkalisalze in ganz anderer Weise. Zum Teil mag wohl dies darin seinen Grund haben, daß die hydrophilen Kolloide viel weniger als die Suspensionskolloide eine bestimmte elektrische Ladung besitzen. Indessen werden auch die hydrophilen Kolloide vielfach durch Alkalisalze aus ihren Lösungen gefällt. Aber dafür sind erstens meist beträchtliche Konzentrationen erforderlich und zweitens sind die Niederschläge der hydrophilen Kolloide wieder in Wasser löslich (reversibel) in Gegensatz zu denjenigen der Suspensionskolloide. In bezug auf die Fähigkeit verschiedener Alkalisalze fallend zu wirken sind gewisse Gesetzmäßigkeiten aufgefunden worden, die sich aber keiner allgemeinen Regel unterordnen lassen.

Durch Vergleichen der eben fallenden Konzentrationen verschiedener Salze, wobei einerseits dasselbe Anion mit verschiedenen Kationen, andererseits das gleiche Kation mit wechselnden Anionen geprüft wurde, hat PAULI die Kationen und Anionen in folgenden Reihenfolgen steigendes Fällungsvermögen ordnen können:



Das bei den Versuchen benutzte Eiweiß war Eierklar. Nach PAULI wirken einige Ionen fallend, andere lösend. Die Wirkung eines Salzes entspricht der algebraischen Summe der Wirkungen der Ionen.

¹ Österr. Chem.-Ztg. 7, 149 (1904). ² Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 35, 4431 (1902). ³ Zeitschr. f. physik. Chem. 60, 301 (1907). ⁴ Ann. Phys. (3) 35, 580 (1888). ⁵ Bioch. Zeitschr. 2, 251 (1907).

Indessen hat SPIRO darauf hingewiesen, daß die Art des Eiweißstoffes, sowie dessen Konzentration für die Fällungswirkung von Belang sind, und HÖBER findet, daß die Stufenfolgen: $I < Br < Cl < SO_4$ und $Li < Na < K < Rb < Cs$ bei alkalischer Reaktion gültig sind, daß aber die Reihenfolgen bei saurer Reaktion umgekehrt lauten. Bei annähernd neutraler Reaktion kommen gelegentlich unregelmäßige Ionenreihen vor, welche als Übergangsreihen zwischen den eben genannten Endreihen aufzufassen sind¹.

Daß die Reaktion für die Fällbarkeit des Eiweißes von größter Bedeutung sein muß, scheint eigentlich von vornherein wahrscheinlich in Anbetracht der Tatsache, daß das Eiweiß erst durch Zusatz von Säure oder Alkali eine entschiedene elektrische Ladung annimmt. Hiermit hängt die Beobachtung aufs engste zusammen, daß das Eiweiß im isoelektrischen Punkt am leichtesten ausgefällt wird. Dies wurde für Globulin, Kasein, Edestin und Gliadin direkt nachgewiesen²; für andere hat es sich herausgestellt, daß dieselben im isoelektrischen Punkte auf Alkoholzusatz leichter ausflocken als sonst³.

Beim Kochen einer Eiweißlösung erleidet das Eiweiß irreversible Veränderungen und wird unter Umständen ausgeflockt. Gekochtes, nicht ausgeflocktes Eierklar verhält sich zu fällenden Substanzen wie ein Suspensionskolloid⁴. Über die Ausfällung von Eiweiß siehe ferner Kapitel 2.

Theorien der Fällungserscheinungen.

Zum mindesten für die Suspensionskolloide dürfte es wohl außer Zweifel gestellt sein, daß dieselben einerseits durch Ionengattungen, die eine elektrische Ladung tragen, welche der der Kolloidteilchen entgegengesetzt ist, andererseits durch andere Kolloide entgegengesetzten Ladungssinnes ausgeflockt werden. Dieser Tatsache trägt die Theorie von HARDY Rechnung, nach welcher die Ausflockung ein Neutralisationsvorgang ist, bei welchem die Ladung des Kolloids eben neutralisiert wird und das Kolloid deswegen ausfällt⁵. In dieser Weise wird es auch leicht verständlich, daß mehrwertige Ionen stärker fällend wirken als einwertige, da die elektrische Ladung von z. B. dreiwertigen Ionen dreimal so groß ist wie die der einwertigen. Sonst könnte auch das größere Fällungsvermögen mehrwertiger Ionen auf die größere hydrolytische Spaltung der Salze zurückgeführt werden (S. 19).

Den Mechanismus der in der HARDYSchen Theorie angenommenen Ausfällung der isoelektrischen Lösung erklärt BREDIG folgendermaßen⁶. An der Grenze zwischen suspendierten Teilchen und Lösungsmittel herrscht eine gewisse Oberflächenspannung, welche bestrebt ist, die gesamte Berührungsfläche zwischen den zwei Medien zu verkleinern, was dadurch geschehen kann, daß kleine Teilchen sich zu größeren vereinigen, wodurch andererseits Ausflockung herbeigeführt wird. Der Oberflächenspannung entgegen wirkt die elektrische Ladung der Teilchen, in Folge welcher gleichsinnig geladene Teilchen einander abstoßen. Wird die elektrische Ladung aufgehoben, erreicht die Oberflächenspannung ihren größten Wert und die günstigen Bedingungen für die Ausflockung werden hergestellt.

Die Tatsache, daß die Fällung von Kolloiden eine Äußerung von Vorgängen ist, die in einem heterogenen Medium vor sich gehen, macht das Verständnis derselben besonders schwierig. Wird einem solchen System eine neue Substanz zugesetzt, so hängen die darauf folgenden Reaktionen wesentlich von der Verteilung der neuen Substanz zwischen den zwei Phasen ab. In bezug auf die mögliche Verteilung seien zwei Fälle hervorgehoben:

¹ PAULI, HOFMEISTERS Beiträge 3, 225 (1902). PFLÜGERS Arch. 78, 315 (1899). SPIRO, HOFMEISTERS Beiträge 4, 300 (1903). HÖBER ebenda 11, 35 (1908). ² MICHAELIS und RONA, Bioch. Zeitschr. 28, 193 (1910). MICHAELIS und PECHSTEIN ebenda 47, 260 (1912).

³ PAULI, Kolloidchemie und Eiweißkörper S. 32. ⁴ HARDY, Proc. Roy. Soc. 66, 110 (1900).

⁵ Zeitschr. f. physik. Chem. 33, 385 (1900). ⁶ Anorganische Fermente 1901, S. 15.

1. Einmal könnte der Prozeß so vor sich gehen wie ein löslicher Stoff auf zwei Lösungsmittel sich verteilt. Wenn eine Substanz zugleich mit zwei Lösungsmitteln in Berührung gebracht wird, so verteilt sich dieselbe so, daß das Verhältnis zwischen deren Konzentration in den zwei Lösungsmitteln dasselbe bleibt, unabhängig von der Gesamtmenge der aufgelösten Substanz. Wird die Menge Substanz in je 100 ccm der beiden Lösungen 1 und 2 mit c_1 und c_2 bezeichnet, ergibt sich also $\frac{c_1}{c_2} = k$, wo k eine Konstante bedeutet¹. Das erste Beispiel, wo dieses Gesetz als gültig nachgewiesen wurde, war die Verteilung von Bernstein-säure zwischen Wasser und Äther (BERTHELOT und JUNGFLIECH)². Dasselbe Gesetz hat sich auch für die Verteilung eines Gases zwischen einer gasförmigen und einer flüssigen Phase, d. h. für die Absorption eines Gases in einer Flüssigkeit bewährt (HENRYS Absorptionsgesetz). Bedingung für die Gültigkeit des Gesetzes ist, daß die Temperatur bei Versuchen mit verschiedenen Substanzmengen dieselbe bleibt, sowie daß die Substanz in den zwei Phasen die gleiche Molekulargröße besitzt.

2. In solchen Fällen, wo fein verteilte feste Stoffe gelöste Substanzen oder Gase aufnehmen, ist die Verteilung meistens nicht von der Gesamtmenge der gelösten Substanz oder des Gases unabhängig. Solche Prozesse werden oft mit dem Namen Adsorption bezeichnet³. Handelt es sich z. B. um die Aufnahme einer gelösten Substanz durch einen in der Lösung befindlichen, fein verteilten, festen Stoff, so wird aus einer verdünnten Lösung prozentisch mehr aufgenommen als aus einer konzentrierteren. Bei steigender Konzentration nimmt der aufgenommene Bruchteil kontinuierlich ab, so daß die absolute aufgenommene Menge sich einem Maximum nähert, das der größten Aufnahmefähigkeit des festen Stoffes entspricht.

Dies wird annähernd durch die empirische Formel $\frac{c_1^n}{c_2} = k$ ausgedrückt, wo c_1 und c_2 die Konzentration auf dem festen Stoff und in der Lösung bedeuten; n und k sind Konstanten, und zwar ist n immer > 1 . (Wäre $n = 1$, würde diese Formel die Form $\frac{c_1}{c_2} = k$ annehmen, und es würde sich um eine sog. feste Lösung handeln.)

APPLEYARD und WALKER haben die Aufnahme von organischen Säuren aus wässrigen und alkoholischen Lösungen durch Seide studiert; die Verteilung konnte durch die obige Formel für Adsorption wiedergegeben werden⁴. Dann hat FREUNDLICH die Aufnahme von Kristalloiden durch Kohle einer eingehenden Prüfung unterworfen⁵. Es stellte sich heraus, daß das Gleichgewicht rasch von beiden Seiten sich erreichen läßt, d. h. daß der Prozeß leicht reversibel ist. Die oben gegebene Formel wurde ausreichend genau gefunden für den Fall, daß nur die Gesamtmenge des gelösten (zu adsorbierenden) Stoffes variiert wurde. Der Temperatureinfluß ist gering.

Nach KÜSTER und nach A. LOTTERMOSEER ist die Verbindung zwischen Stärke und Jod als eine Adsorptionsverbindung zu betrachten⁶, und BILTZ findet für die Verteilung von As_2O_3 zwischen Eisenhydroxyd (1) und Wasser (2) die Formel $\frac{c_1^5}{c_2} = 0,0631$ ⁷.

¹ NERNST, Zeitschr. f. physik. Chem. 8, 110 (1891). ² Ann. chim. phys. (4) 26, 396 (1872). ³ Es mag bemerkt werden, daß in der älteren Literatur oft kein Unterschied zwischen Absorption und Adsorption gemacht wird, in welchem Falle beide Prozesse unter dem Namen Absorption zusammengefaßt werden. ⁴ Journ. chem. Soc. 69, 1334 (1896). ⁵ Über die Adsorption in Lösungen. Leipzig 1906. ⁶ KÜSTER, Ann. d. Chem. u. Pharm. 283, 360 (1894); LOTTERMOSEER, Zeitschr. f. Elektrochem. 27, 496 (1921), Zeitschr. f. angew. Chem. 7, 84 (1924). ⁷ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 37, 3138 (1904).

Die theoretische Grundlage der Adsorptionserscheinungen ist nicht besonders klar. Meistens wird die Adsorption mit Benetzungs- und Oberflächenerscheinungen in Zusammenhang gestellt. An der Berührungsfläche zwischen einem festen Körper und einer Flüssigkeit besteht eine Oberflächenspannung, welche als positiv anzusehen ist, d. h. dieselbe strebt die Berührungsfläche zu vermindern. Die dadurch bedingte Oberflächenenergie strebt als potentielle Energie einem Minimum zu. Da dieselbe das Produkt aus Oberflächengröße und Spannung ist und erstere sich nicht ändern kann, wird die Oberflächenenergie sich nur durch Reduktion der Spannung vermindern können. Wird daher die Spannung mit steigender Konzentration einer in der Flüssigkeit aufgelösten Substanz vermindert, so wird diese Substanz bestrebt sein, sich an der Oberfläche in größerer Konzentration anzusammeln als in anderen Teilen der Flüssigkeit (OSTWALD¹, FREUNDLICH²). Nach dieser Theorie würde also die Tatsache, daß gewisse feste Substanzen das Vermögen besitzen, gelöste Stoffe zu adsorbieren, daran liegen, daß die adsorbierten Stoffe die Oberflächenspannung festflüssig erniedrigen, und zwar um so mehr, in je größerer Konzentration sie vorkommen. Daß besonders Kohle und kolloide Substanzen adsorbierende Stoffe sind, liegt ferner auch daran, daß sie wegen ihrer feinen Verteilung oder porösen Beschaffenheit eine besonders große Oberfläche besitzen, woraus eine große Oberflächenenergie erfolgen muß.

Daß Eiweißkörper bei der Ausfällung mit Begierde andere Stoffe mitreißen, ist wohl bekannt; auch anorganische Hydrogele nehmen mit großer Energie gelöste Stoffe auf. Die von VAN BEMMELN für die letzteren Vorgänge erhaltenen Kurven lassen eine weitgehende Analogie mit den für Adsorptionsverbindungen charakteristischen Kurven erkennen³. Nur gelegentlich kommt es vor, daß die aufgenommene Substanz das Hydrogel homogen durchdringt, in welchem Falle $\frac{c_1}{c_2} = k$, und eine Art von fester Lösung vorliegen würde. In gewissen Fällen bilden sich unzweifelhaft chemische Verbindungen mit ganz bestimmten Verhältnissen.

Auch die Fällung von Kolloiden durch Elektrolyte wird vom Standpunkte der Adsorptionshypothese diskutiert (FREUNDLICH)⁴. Dabei kommt für das Fällungsvermögen eines Elektrolyts einerseits die elektrische Ladung der fallenden Ionen in Betracht, andererseits auch das Vermögen des zu fällenden Kolloids, dieselben zu adsorbieren. Nach MOORE und ROAF sollen die Salze der roten Blutkörperchen als Adsorptionsverbindungen (Adsorbate) durch die Eiweißkörper zurückgehalten werden⁵.

Bisher war nur von der Adsorption von Kristalloiden die Rede. Indessen werden auch Kolloide durch feste Substanzen oder durch andere Kolloide aufgenommen. Doch sind in solchen Fällen die Verhältnisse verwickelter als bei den schon erwähnten Adsorptionserscheinungen, indem die gebildeten Verbindungen in besonders vielen Fällen irreversibel sind oder allmählich irreversibel werden. Daß Kohle kolloide, färbende Substanzen aufnimmt, ist wohl bekannt, und für die Kombination gelöster Kolloide mit festen Kolloiden finden sich zahlreiche Beispiele in der Technik. So hat BILTZ nachweisen können, daß viele Färbungsprozesse als Adsorptionserscheinungen aufzufassen sind⁶, und später haben FREUNDLICH und LOSEV die Adsorption von basischen und sauren Farbstoffen einerseits durch Kohle, andererseits durch Fasern (Wolle, Seide, Baumwolle) gemessen und die Übereinstimmung beider Vorgänge nachweisen können⁷.

¹ Lehrb. d. allg. Chem. 2. Aufl., 2. Bd., 3. Tl., S. 237 (1906). ² Über Ads. in Lös. S. 50 bis 51. ³ Zeitschr. anorg. Chem. 23, 111, 321 (1900). ⁴ Koll. Zeitschr. 1, 321 (1907). ⁵ Bioch. Journ. 3, 55 (1908). ⁶ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 37, 1766 (1904); 38, 2963, 2973, 4143 (1905). ⁷ Zeitschr. f. physik. Chem. 59, 284 (1907).

Bei den basischen Farbstoffen, welche als Salze verwendet werden, tritt eine Spaltung ein in Farbstoffbase, die von Fasern wie von Kohle aufgenommen wird, und Säure, die quantitativ zurückbleibt.

Die Gerbung soll auch durch Adsorptionsvorgänge vollbracht werden, insofern als die gehörig präparierte Haut den Gerbstoff adsorbiert¹.

Auf Adsorptionsprozesse ist ferner zurückzuführen die Ausfällung von Eiweiß auf zugesetzte fein pulverisierte feste Stoffe (Kohle, Kaolin)² oder auf ausgefällte, in der Flüssigkeit suspendierte Stoffe (Mastix)³ sowie auch nach dem bereits Gesagten die Wirkung der Schutzkolloide. Als Oberflächenwirkung ist wohl auch die Ausfällung von Eiweiß aufzufassen, welche beim Schütteln von Eiweißlösungen mit Flüssigkeiten, die nicht im Wasser löslich sind, zustande kommt (RAMSDEN)⁴.

BECHHOLD hat bei seinen schon erwähnten Versuchen über die Filtration von Kolloiden Verhältnisse beobachtet, die er als Adsorptionserscheinungen deutet. Unter Umständen kann nämlich ein Kolloid ein anderes Kolloid am Filtrieren hindern. Ein Filter, das für kolloides As_2S_3 durchgängig war, aber kolloides Berlinerblau zurückhielt, ließ eine klare Mischung von beiden nicht durch. Die Teilchen von As_2S_3 waren durch die Teilchen von Berlinerblau adsorbiert worden und konnten deswegen das Filter nicht passieren⁵.

Die Fällungserscheinungen des Eiweißes lassen sich gegenwärtig nicht in befriedigender Weise erklären. Gewöhnlich betrachtet man das Eiweiß als einen amphoteren Elektrolyten oder Ampholyten, d. h. einen Stoff, der sich unter Umständen als Säure oder Base verhalten kann und entsprechend H- oder OH-Ionen abspaltet. In saurer Lösung verhält es sich wie eine Base und in alkalischer wie eine Säure. Im isoelektrischen Punkt ist es am wenigsten dissoziiert und die Menge der Anionen und die der Kationen sind gleich (MICHAELIS)⁶. Man kann sich das nicht dissoziierte Eiweiß und die Salze mit Säure und mit Alkali folgendermaßen denken:



Die Eiweißionen, welche nach dem Gesagten am meisten in saurer oder alkalischer Lösung vorhanden sind, verursachen durch Wasserbindung (Hydratation, PAULI und Mitarbeiter)⁷ eine stärkere Viskosität (S. 17) als die Lösungen des nicht dissoziierten Eiweißes darbieten. Dieses soll dagegen leichter ausgefällt werden als das dissoziierte Eiweiß. Die optimale H-Konzentration für die Koagulation wird aber von verschiedenen anderen Ionen beeinflusst, indem dieselben das Koagulationsoptimum verschieben, wahrscheinlich infolge Adsorptionserscheinungen (MICHAELIS und RONA)⁸. In diesem Zusammenhang mag auch angeführt werden, daß nach SÖRENSEN das aus Am_2SO_4 -Lösungen auskristallisierte Eieralbumin bei H-Konzentration = 13×10^{-6} weder NH_3 noch H_2SO_4 in Überschuß enthält, während dieselben bei größerer H-Konzentration mit ein wenig überschüssiger Säure und bei geringer H-Konzentration mit überschüssigem NH_3 ausgeschieden werden⁹. Der osmotische Druck ist im isoelektrischen Punkt am geringsten. Zu beiden Seiten dieses Punktes steigt aber der Druck, da die Zahl der vorhandenen Partikel infolge der Dissoziation größer wird als im isoelektrischen Punkt.

Über Gele. Von Gelen oder Gallerten war bereits die Rede (S. 11). Nur gewisse Kolloide können in Form von Gelen auftreten. Einige Gele entstehen.

¹ Siehe hierüber koll. Zeitschr. 2, 257 (1908). ² Bioch. Zeitschr. 5, 365 (1907). ³ Ebenda. 2, 219; 3, 109 (1906). ⁴ Zeitschr. f. physik. Chem. 47, 343 (1904). ⁵ Zeitschr. f. physik. Chem. 60, 299 (1907). ⁶ Bioch. Zeitschr. 47, 250 (1912). ⁷ HOFMEISTERS Beiträge 11, 415 (1908); Bioch. Zeitschr. 24, 239 (1910); 27, 296 (1910). ⁸ Bioch. Zeitschr. 94, 225 (1919). ⁹ Zeitschr. physiol. Chem. 103, 211 (1918).

in hinlänglich konzentrierten Lösungen spontan (Kieselsäure, gewisse Metallhydroxyde) und diese lösen sich nicht wieder in Wasser auf. Andere Gele, wie die von Leim und Agar, entstehen durch Abkühlen von heißen Lösungen und sind wieder in Wasser löslich.

Nach HARDY ist die Gelbildung des Leims als ein Entmischungsvorgang zu betrachten, wobei eine Scheidung in zwei Flüssigkeiten erfolgt, von denen die eine im weiteren Verlauf erstarrt¹. Die zwei Phasen sind nur mikroskopisch voneinander unterscheidbar, und die chemische Prüfung der Theorie scheidet an dem Umstand, daß die zwei Phasen nicht jede für sich analysiert werden können. Dieser Ansicht gegenüber behauptet PAULI, daß die Gele durch alle Zwischenstufen in das entsprechende Sol übergehen und folglich in demselben Sinne wie dieses homogen sind².

Wenn Gele durch Erhitzen oder in anderer Weise möglichst von Wasser befreit sind, zeigen dieselben gegen Wasser ein besonderes Aufnahmevermögen, welches durch verschiedene Prozesse bedingt sein mag, die aber unter dem gemeinsamen Begriff der Quellung zusammengefaßt werden. Die Ansichten über die Quellung sind sehr unklar. Einerseits spielen dabei Oberflächenerscheinungen eine Rolle. Nach VAN BEMMELLEN ist das Wasser nicht chemisch nach bestimmten Proportionen gebunden, sondern dessen Menge ändert sich kontinuierlich mit der Temperatur und dem Dampfdruck³. Andererseits steht die Quellung zu dem osmotischen Drucke in naher Beziehung, was sofort einleuchtet, wenn man den osmotischen Druck einer Substanz als deren Wasseranziehungsvermögen definiert. Besonders dürfte wohl der Zusammenhang zwischen Quellung und osmotischem Druck in solchen Fällen ein enger sein, wo die Substanz sich schließlich in Wasser auflöst.

Wird ein Hydrogel anstatt in reines Wasser in eine Salzlösung gebracht, so erfahren die Quellungserscheinungen wesentliche Veränderungen. Diese sind zuerst von F. HOFMEISTER unter Benutzung von Leimplatten studiert worden⁴. Der Prozeß ist ein ziemlich verwickelter, da einerseits Salz und andererseits Wasser durch die Leimplatte aufgenommen werden, und die Aufnahme von Wasser durch die aufgenommene Salzmenge beeinflußt wird. Zunächst wurde gefunden, daß wenn Leimplatten mit Lösungen steigender Konzentration desselben Salzes behandelt werden, die Aufnahme von Salz anfangs mit der Salzkonzentration wächst, dann verlangsamt sie sich schnell und strebt einem Maximum zu, um dann annähernd stationär zu bleiben. Solange die Salzaufnahme steigt, wächst auch die Menge des in den Leim eintretenden Wassers; mit dem Aufhören des Salzeintrittes fällt sie. Ferner wurde gefunden, daß das Maximum von Salzaufnahme für Sulfate, Tartrate und Zitate bei viel niedrigerer molekularer Konzentration erreicht wurde als für die Chloride, Nitrate und Bromide. Daraus folgt, daß innerhalb gewisser Konzentrationsgrenzen die Sulfate, Tartrate und Zitate hemmend, die Chloride, Nitrate und Bromide begünstigend auf die Quellung einwirken.

Ferner hat PAULI den Einfluß von Salzlösungen auf den Erstarr- und Schmelzpunkt von Gelatine untersucht⁵. Ordnet man die Salze nach ihrer steigenden Fähigkeit, den Erstarrpunkt von Leimgallerte zu erniedrigen, so gelangt man zu der Reihe Sulfat, Zitrat, Tartrat, Azetat (Wasser), Chlorid, Chlorat, Nitrat, Bromid, Jodid, also im großen zu der gleichen Reihenfolge wie HOFMEISTER.

Einen ganz besonderen Einfluß auf Leim üben Säuren und Alkalien aus, indem beide in sehr verdünnten Lösungen die Quellung mächtig begünstigen (SPIRO⁶, WO. OSTWALD⁷). J. LOEB fand, daß der Einfluß von Säuren, Alkalien

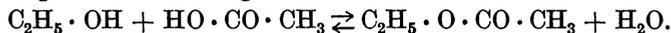
¹ Zeitschr. physiol. Chem. 33, 326 (1900). ² Bioch. Zeitschr. 18, 367 (1909). ³ Zeitschr. anorg. Chem. 13, 233 (1896); 20, 185 (1899). ⁴ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 28, 210 (1891). ⁵ PFLÜGERS Arch. 71, 333 (1898). ⁶ HOFMEISTERS Beiträge 5, 276 (1904). ⁷ PFLÜGERS Arch. 108, 563 (1905).

und Salzen auf die Quellung von Gelatine der Einwirkung derselben Substanzen auf den osmotischen Druck, die Viskosität und die Fällbarkeit durch Alkohol parallel geht. Die Quellung ist also am geringsten im isoelektrischen Punkt und steigt zu beiden Seiten desselben. Der Quellung entgegen wirken auf der sauren Seite die Anionen zugesetzter Substanzen und auf der alkalischen Seite die Kationen und zwar in beiden Fällen die zweiwertigen stärker als die einwertigen. Da die einwertigen Ionen der gleichen Ladung unter sich und die zweiwertigen unter sich die gleiche Einwirkung ausüben, sprach LOEB den HOFMEISTERSchen Reihen jede Bedeutung ab¹.

Seit GRAHAMs grundlegenden Versuchen war man lange der Ansicht, daß kolloide Sole in Gele nicht hineindiffundieren, während Kristalloide fast ebenso rasch in Gele eindringen wie in reines Wasser. Indessen hat SPIRO beobachtet, daß sowohl aufgelöstes Eialbumin wie Hämoglobin in Leimplatten eindringen; andererseits haben K. MEYER sowie BECHHOLD und ZIEGLER gefunden, daß die von Kristalloiden zurückgelegte Wegstrecke in Gelatine bedeutend kürzer sein kann als in reinem Wasser². Indessen kommen bei solchen Versuchen auch Adsorptionsprozesse mit in Betracht.

III. Über Katalyse.

Wenn zwei Körper, die chemisch aufeinander einzuwirken imstande sind, in Berührung miteinander gebracht werden, so verläuft die Reaktion in gewissen Fällen so schnell, daß sich dieselbe der Messung entzieht; in anderen Fällen kann man durch geeignete Mittel beobachten, wie die Reaktion allmählich fortschreitet. Wenn Rohrzucker durch eine schwache Säure invertiert wird, kann die Abnahme des Drehungsvermögens der Lösung mit dem Polariskop verfolgt werden, und wenn ein Ester durch Alkali zerlegt wird, kann die Menge des noch frei gebliebenen Alkalis durch Titration ermittelt werden. Die Menge Substanz, gemessen in Gram-Moleküle pro Liter (Mole), welche sich in der Zeiteinheit umsetzt, wird die Reaktionsgeschwindigkeit des Systems genannt. Nun besagt das zuerst von GULDBERG und WAAGE ausgesprochene sog. Massenwirkungsgesetz, daß die Reaktionsgeschwindigkeit in jedem Augenblicke der molekularen Konzentration der reagierenden Stoffe proportional ist. Eine Mischung von Alkohol und Essigsäure setzt sich, besonders bei Gegenwart von etwas Mineralsäure, zu Essigäther und Wasser um. Werden die molekularen Konzentrationen des Alkohols und der Säure mit C_A und C_S bezeichnet, so ist nach dem Massenwirkungsgesetz die Reaktionsgeschwindigkeit $v_1 = k_1 \cdot C_A \cdot C_S$, wo k_1 eine von den Mengen der reagierenden Substanzen unabhängige Konstante bedeutet und die Zeiteinheit so kurz gewählt ist, daß die Konzentrationen als konstant betrachtet werden können. Diese Reaktion ist aber, wie viele andere, reversibel, d. h. es gehen gleichzeitig zweierlei Reaktionen vor sich, indem einerseits Alkohol und Essigsäure sich zu Essigäther und Wasser umsetzen und andererseits aus Essigäther und Wasser Alkohol und Essigsäure zurückgebildet werden. Dies wird folgendermaßen ausgedrückt:



Oben wurde die Geschwindigkeit der Reaktion, wenn dieselbe von links nach rechts verläuft, mit v_1 bezeichnet. Wird die Geschwindigkeit der umgekehrten Reaktion mit v_2 und die molekularen Konzentrationen von Essigäther und Wasser mit C_E und C_W bezeichnet, so erhalten wir $v_2 = k_2 \cdot C_E \cdot C_W$. Zu An-

¹ Journ. biol. Chem. **34**, 77 (1918); Journ. general physiol. **3**, 247, 391 (1920, 1921).

² SPIRO, HOFMEISTERS Beiträge **5**, 294 (1904); MEYER ebenda **7**, 393 (1905); BECHHOLD und ZIEGLER, Zeitschr. f. physik. Chem. **56**, 105 (1906).

fang, wenn sowohl C_E wie $C_W = 0$ sind, wird die Geschwindigkeit der Esterbildung durch die Formel $v_1 = k_1 \cdot C_A \cdot C_S$ wiedergegeben; nachher wird dieselbe durch die Differenz $v_1 - v_2$ oder $k_1 \cdot C_A \cdot C_S - k_2 \cdot C_E \cdot C_W$ ausgedrückt. Von den beiden Reaktionsgeschwindigkeiten v_1 und v_2 nimmt anfangs v_1 stetig ab, während v_2 zunimmt. Wenn $k_1 \cdot C_A \cdot C_S = k_2 \cdot C_E \cdot C_W$ geworden ist, ist die Geschwindigkeit der beiden Reaktionen die gleiche; es findet dann keine meßbare Umsetzung statt und das System befindet sich im Gleichgewicht. Der Gleichgewichtszustand wird derselbe, gleichgültig von welcher Seite man ausgeht, ob von Alkohol + Essigsäure oder von den entsprechenden Mengen Essigäther + Wasser. Beim Gleichgewicht ist also

$$k_1 \cdot C_A \cdot C_S = k_2 \cdot C_E \cdot C_W \text{ oder } \frac{C_A \cdot C_S}{C_E \cdot C_W} = \frac{k_2}{k_1} = K.$$

K wird die Gleichgewichtskonstante genannt; wie ersichtlich kann dieselbe in zweierlei Weise ermittelt werden: entweder aus den beim Gleichgewichte vorhandenen Konzentrationen der reagierenden Stoffe oder aus den in unten zu erörternder Weise bestimmten Geschwindigkeitskoeffizienten k_1 und k_2 .

Bei der oben erwähnten Umsetzung von Alkohol und Essigsäure werden diese zwei Stoffe gleichzeitig verbraucht. Die Reaktion wird deshalb bimolekular genannt, und überhaupt wird eine Reaktion mono-, bi-, tri- usw. molekular genannt je nach der Anzahl der Molekülgattungen, die dabei ihre Konzentration vermindern¹.

Schon BERZELIUS hatte gefunden, daß gewisse Körper durch ihre bloße Gegenwart und nicht durch ihre Verwandtschaft die bei einer gewissen Temperatur schlummernden Verwandtschaften zu erwecken, d. h. Reaktionen einzuleiten vermögen². Solche Erscheinungen werden nach BERZELIUS katalytische genannt.

Nach OSTWALD ist Katalyse die Beschleunigung (oder Verlangsamung) eines auch sonst verlaufenden chemischen Vorganges durch die Gegenwart eines fremden Stoffes³. Diejenige Substanz, welche in eben genannter Weise eine Reaktion beeinflusst, wird Katalysator genannt. Dieselbe erleidet durch die Reaktion keine wesentlichen Änderungen.

Die katalytischen Reaktionen sind namentlich von WILHELMY, VAN'T HOFF, OSTWALD, ARRHENIUS und BREDIG⁴ studiert worden. Vor allen anderen Substanzen scheinen Säuren und Alkalien katalytisch wirken zu können. Ein wohl bekanntes Beispiel einer durch Säure ausführbaren Reaktion besitzen wir in der Inversion des Rohrzuckers. Weil dabei in verdünnter Lösung nur der Rohrzucker seine Konzentration merkbar verändert, ist die Reaktion monomolekular. Beträgt die Konzentration des Rohrzuckers zu Anfang C Mole und sind zur Zeit t bereits x Mole umgewandelt, so sind zu der Zeit t noch $(C-x)$ Mole übrig.

Bedeutet dx die Menge, welche in der Zeit dt umgesetzt wird, so ist $\frac{dx}{dt}$ die Reaktionsgeschwindigkeit. Nach dem Massenwirkungsgesetz wird diese in jedem Augenblicke der Konzentration der sich umsetzenden Substanz proportional sein, oder

$$\frac{dx}{dt} = k \cdot (C - x) \dots \dots \dots (1).$$

¹ Hierbei wird stillschweigend vorausgesetzt, daß von jeder Molekülgattung je ein Molekül in der Reaktion teilnimmt. ² BERZELIUS, Årsberättelse om framstegen i Fysik och Kemi. 13, 245 (1836). ³ Lehrbuch der allgemeinen Chemie, 2. Aufl., II, 1, 515. ⁴ WILHELMY, Poggend. Ann. 81, 413 (1850); VAN'T HOFF, Études de dynam. chim. 1884; OSTWALD, Lehrbuch der allgemeinen Chemie, 2. Aufl., II, 2, 199; ARRHENIUS, Zeitschr. f. physik. Chem. 4, 226 (1889); BREDIG, Anorganische Fermente 1901; Bioch. Zeitschr. 6, 283 (1907).

Für den praktischen Gebrauch wird diese Gleichung durch Integration in die folgende übergeführt:

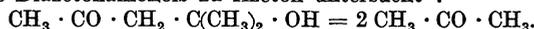
$$k = \frac{1}{t} \log. \text{nat.} \frac{C}{C-x} \dots \dots \dots (2).$$

Wenn die theoretischen Erwägungen, auf welche die Formel sich gründet, richtig sind, müssen die nach verschiedenen Zeiten mit dem Polaroskop bestimmten x -Werte für k die gleiche Zahl ergeben. Dies ist auch der Fall¹. k wird der Geschwindigkeitskoeffizient (auch Geschwindigkeitskonstante oder spezifische Reaktionsgeschwindigkeit) genannt. Wird in der Gleichung (1) $C - x$ oder die Konzentration des noch unteretzten Rohrzuckers = 1 gesetzt, so bekommt die Gleichung die Form $\frac{dx}{dt} = k$, woraus folgt, daß k die Reaktionsgeschwindigkeit bedeuten würde, wenn die Konzentration des Substrates die ganze Zeit = 1 gehalten werden könnte.

In demselben Versuche behält also k den nämlichen Wert. Wird aber in verschiedenen Versuchen die Menge des Katalysators (der Säure) verschieden gewählt, so erweisen sich die erhaltenen Werte für k der Konzentration der H-Ionen proportional. Dies ist so gedeutet worden, daß die katalytische Wirkung der Säuren durch die H-Ionen bedingt ist (ARRHENIUS)². Allerdings kommen hier Unregelmäßigkeiten vor, indem die Anionen der Säuren ebenso wie vorhandene Salze die Wirkung der H-Ionen unter Umständen beeinflussen können (Salzwirkung, S. 55).

Wie die katalytische Wirkung der Säuren durch die H-Ionen bedingt ist, so liegen die katalytischen Eigenschaften der Basen an den OH-Ionen. Der erste kinetisch gemessene Fall dieser Art war die Umwandlung von Hyoszyamin in das stabilere Atropin³.

Einen besonders schönen Fall von katalytischer Wirkung der OH-Ionen hat KOELICHEN bei dem Zerfall des Diazetonalkohols zu Azeton untersucht⁴:



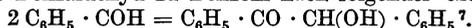
Die Reaktion ist reversibel und aus folgender Tabelle ist zu ersehen, daß die Gleichgewichtskonstante für verschiedene Konzentrationen desselben Katalysators, sowie auch beim Gebrauch verschiedener Basen die nämliche bleibt.

Katalysator	Konz. des Katalysators	Gleichgewichtskonstante
Piperidin	0,109	0,038
Triäthylamin	0,49	0,036
Ammoniak	0,55	0,038
Tetraäthylammoniumhydroxyd . .	{ 0,076	0,037
	{ 0,0076	0,037
Natriumhydroxyd	{ 0,0725	0,036
	{ 0,0072	0,035

Hierdurch wird ein nach VAN'T HOFF und OSTWALD auf thermodynamischem Weg bewiesener Satz bestätigt, daß das Gleichgewicht bei konstanter Temperatur mit der Menge und Art des Katalysators sich nicht verschieben kann, wenn der Katalysator durch die Reaktion nicht verändert wird⁵.

Unter anderen Ionengattungen, welche als Katalysatoren wirken können, sind zu erwähnen:

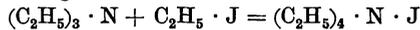
1. Jodionen, welche H_2O_2 ihrer Konzentration proportional zerlegen⁶ und
2. Zyanionen, die Benzaldehyd zu Benzoin nach folgender Gleichung überführen:



Wenn diejenigen Stoffe, welche eine Reaktion beschleunigen, als Katalysatoren betrachtet werden sollen, dann gehören gewissermaßen auch die Lösungsmittel mit zu den

¹ Siehe z. B. Poggend. Ann. 81, 413 u. 499 (1850). ² Zeitschr. f. physik. Chem. 4, 226 (1889). ³ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 21, 2777 (1888). ⁴ Zeitschr. f. physik. Chem. 33, 129 (1900). ⁵ VAN'T HOFF, Vorlesungen I, 211. ⁶ WALTON, Zeitschr. f. physik. Chem. 47, 185 (1904). ⁷ STERN ebenda 50, 513 (1905).

Katalysatoren. Bemerkenswert ist, wie enorm der Einfluß des Lösungsmittels auf die Geschwindigkeit einer Reaktion unter sonst gleichen Umständen sein kann. So fand MENSCHUTKINS für die Geschwindigkeit der Reaktion



in verschiedenen Lösungsmitteln folgende Zahlen¹:

Hexan	0,00018
Heptan	0,000235
Xylol	0,00287
Benzol	0,00584
Äthylalkohol	0,0366
Benzylalkohol	0,133

Vor einiger Zeit ist es BREDIG und FAJANS gelungen nachzuweisen, daß ein optisch aktives Lösungsmittel den Zerfall von optischen Antipoden in ungleichem Grade begünstigen kann. So zerfällt von den optischen Antipoden der Kamphokarbonsäure, wenn dieselben in Nikotin aufgelöst sind oder wenn Nikotin als mitgelöster Katalysator vorhanden ist, der d-Form um 17⁰/₁₀₀ schneller als der l-Form, während dieselben in optisch indifferenten Lösungsmitteln und ohne Nikotin als Katalysator gleich schnell zerlegt werden². Die Spaltung geschieht folglich in Gegenwart von Nikotin asymmetrisch. Die Reaktion nimmt mit und ohne Katalysator einen verschiedenen Verlauf und der Katalysator wirkt nicht nur auf die Geschwindigkeit der Reaktion ein. Wie ersichtlich paßt dies nicht gut mit OSTWALDS oben angeführter Definition eines Katalysators (S. 27). Zu erwähnen ist noch, daß es BREDIG und FISKE gelungen ist, mit Chinin und Chinidin als Katalysatoren die Synthese von Benzaldehyd und Zyanwasserstoff asymmetrisch zu leiten (S. 47).

Katalyse in heterogenen Systemen. Die oben behandelten katalytischen Vorgänge finden alle in homogenen Systemen statt, d. h. in Systemen, die durch mechanische Mittel nicht in verschiedene Bestandteile gesondert werden können. In heterogenen Systemen mit mechanisch voneinander trennbaren Phasen können auch katalytische Reaktionen sich abspielen, und zwar befinden sich in dem Falle die in der Reaktion teilnehmenden Substanzen und der Katalysator zu Anfang in verschiedenen Phasen. Als solche Reaktionen sind zu erwähnen die Synthese von SO₃ (aus SO₂ + O) und die Zerlegung von H₂O₂ an Platin. Für den Fall, daß das System zweiphasig ist und die Reaktion nur an der Grenze zwischen beiden Phasen oder in der einen stattfindet, kann man zwei einfache Grenzfälle unterscheiden:

1. Die Ansammlung der Stoffe, welche für die Reaktion notwendig sind, an geeigneter Stelle nimmt eine so kurze Zeit in Anspruch, daß dieselbe im Vergleich mit der eigentlichen chemischen Reaktion vernachlässigt werden kann. In diesem Falle kann die Reaktionsgeschwindigkeit sich annähernd so verhalten, wie in einem homogenen System³.

2. Die chemische Reaktion verläuft in einer Zeit, die im Vergleich mit der für die Ansammlung notwendigen Zeit vernachlässigt werden kann. In diesem Falle ist der zeitliche Verlauf am meisten mit einem Diffusionsprozeß zu vergleichen⁴.

Die katalytischen Prozesse in heterogenen Systemen haben an Interesse gewonnen, seitdem BREDIG nachweisen konnte, daß die von ihm hergestellten kolloiden Metalle katalytische Eigenschaften zeigen können. Der am besten studierte hierher gehörende Verlauf ist die Zerlegung von H₂O₂ durch kolloides Platin, Gold und andere Metalle oder Oxyde (z. B. MnO₂, PbO₂)⁵. Zunächst ist die geringe Quantität Katalysator zu betonen, die hinreicht, um H₂O₂ zu zersetzen. So ist noch die Wirkung von 1 g Atom Pt in 70 Millionen Liter Reaktionsgemisch wahrnehmbar. Dann hat die Zersetzung von H₂O₂ bei der Platinkatalyse in nahezu neutraler oder schwach saurer Lösung als eine monomolekulare Reaktion sich erwiesen.

¹ Zeitschr. f. physik. Chem. 50, 513 (1905). ² Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 41, 752 (1908). ³ GOLDSCHMIDT, Zeitschr. f. physik. Chem. 31, 235 (1899). ⁴ NERNST und BRUNNER ebenda 47, 52 u. 56 (1904). ⁵ Anorganische Fermente. Leipzig 1901, S. 42.

Doch bestehen gewisse Abweichungen von den bei der homogenen Katalyse gefundenen Verhältnissen. Einmal steigt in gewissen Versuchen der Wert für k nicht unbedeutend im Verlauf der Katalyse, und zweitens ist k nicht der Fermentkonzentration proportional, sondern steigt rascher wie diese.

Im Anschluß an diesen Versuchen hat BRÉDIG die Ansicht ausgesprochen, daß eine Analogie besteht zwischen den katalytischen Prozessen der anorganischen Welt und den Enzymwirkungen in der organischen.

Die wichtigsten Tatsachen, die BRÉDIG als Stützen für diese Ansicht anführt, sind die folgenden:

1. In beiden Fällen handelt es sich um katalytische Vorgänge, indem die Metallsol und die Enzyme schon in sehr geringen Mengen wirksam sind und während der Reaktion keinen wesentlichen Veränderungen unterworfen sind.

2. Bei der Zerlegung von H_2O_2 sowohl durch Platinsol wie durch das Enzym Hämase ist die Reaktion eine monomolekulare.

3. Sowohl Metallsol wie Enzyme werden durch gewisse Gifte (z. B. HCN, H_2S) in ihrer Wirksamkeit gelähmt.

4. Beide Körperklassen sind kolloide Substanzen und besitzen also eine ungeheure Oberflächenentwicklung, wodurch die katalytischen Eigenschaften bedingt werden könnten.

Nach NELSON werden noch folgende Reaktionen sowohl durch Platinschwarz wie durch Enzyme vermittelt, nämlich die Zerlegung von Äthylbutyrat, von Salizin und von Amygdalin¹.

IV. Enzyme.

Chemische Vorgänge in Pflanzen und Tieren. Aus dem Gesetze von der Erhaltung der Materie und der Energie ergibt sich, daß die lebenden Wesen, die Pflanzen und Tiere, weder neue Materie hervorbringen, noch neue Energie erzeugen können. Sie sind nur darauf hingewiesen, die schon vorhandene Materie von außen aufzunehmen und zu verarbeiten, die schon ergebenden Energieformen in neue umzusetzen.

Aus nur wenigen, ihr als Nährstoffe dienenden, verhältnismäßig einfachen Verbindungen, hauptsächlich Kohlensäure und Wasser nebst Ammoniakverbindungen oder Nitraten und einigen Mineralstoffen, baut die Pflanze die ungemein mehr zusammengesetzten Bestandteile ihres Organismus — Eiweißstoffe, Kohlehydrate, Fette, Harze, organische Säuren u. a. — auf. Die chemische Arbeit innerhalb der Pflanze muß also, wenigstens der Hauptsache nach, eine Synthese sein, und daneben kommen in ihr in großem Umfange auch Reduktionsprozesse vor. Durch die strahlende Energie der Sonne wird nämlich in den grünen Teilen der Pflanze aus der Kohlensäure und dem Wasser Sauerstoff abgespalten und diese Reduktion wird allgemein als Ausgangspunkt der folgenden Synthesen betrachtet. In erster Linie soll hierbei nach einer von A. v. BAEYER² herrührenden Hypothese Formaldehyd entstehen, $CO_2 + H_2O = CH_2O + O_2$, welcher darauf durch Kondensation in Zucker übergeht. Aus dem Zucker können dann andere Stoffe aufgebaut werden.

Es ist in der Tat auch W. LOEB³ gelungen, durch stille elektrische Entladungen aus Kohlensäure und Wasser Formaldehyd und daneben als Polymerisationsprodukt Glykolaldehyd, $CH_2OH \cdot CHO$, aus welchem Zucker leicht entstehen kann, zu erhalten; aber die Bedingungen, unter welchen diese Stoffe entstanden, dürften nicht auf die Verhältnisse in den Pflanzen übertragbar sein. Von größerem Interesse sind die Untersuchungen von USHER und PRISTLEY⁴, nach welchen eine Formaldehydbildung bei der photolytischen Zersetzung von feuchter Kohlensäure bei Gegenwart von Chlorophyll stattfinden soll; aber diese Untersuchungen scheinen kaum ganz einwandfrei zu sein. Auch bezüglich des näheren Verlaufes bei der Zuckerbildung aus dem Aldehyde stellt man sich oft

¹ Americ. Journ. of Physiol. 10, 191 (1904); 15, 148 (1906). ² Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 3. ³ Zeitschr. f. Elektrochem. 12. ⁴ FR. USHER und J. H. PRISTLEY, Proc. Roy. Soc. London 78. Ser. B.

die Sache in anderer Weise als v. BAEYER vor, und seine Ansicht von der Assimilation der Kohlensäure ist also nur eine weiter zu prüfende Hypothese. Der Kern derselben, eine Bildung von Formaldehyd mit nachfolgender Zuckerbildung durch Kondensationen von Aldehydgruppen, wird jedoch allgemein als wahrscheinlich richtig anerkannt. Unabhängig von der Art und Weise, wie die Assimilationsprozesse in den Pflanzen zustande kommen, ist es übrigens offenbar, daß die freie, strahlende Energie der Sonne hierbei gebunden und in einer neuen Form, als chemische Energie, in den durch Synthese neugebildeten Verbindungen aufgespeichert wird.

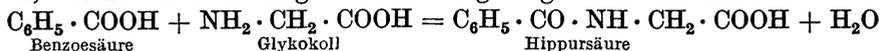
Anders liegen die Verhältnisse bei den Tieren. Für ihr Dasein sind diese entweder direkt, wie die Pflanzenfresser, oder indirekt, wie die Fleischfresser, auf die Pflanzenwelt hingewiesen, aus welcher sie die drei Hauptgruppen organischer Nährsubstanz, Proteinstoffe, Kohlehydrate und Fette aufnehmen. Diese Stoffe, von denen die Proteinstoffe und die Fette die Hauptmasse der festen Stoffe des Tierkörpers darstellen, unterliegen nun ihrerseits in dem tierischen Organismus einer Spaltung und Oxydation, welche als wesentlichste Endprodukte gerade die obengenannten sauerstoffreichen und energiearmen Hauptbestandteile der Pflanzennahrung, Kohlensäure, Wasser und Ammoniakderivate liefern. Die chemische Energie, welche teils von dem freien Sauerstoffe und teils von den obengenannten, zusammengesetzten chemischen Verbindungen repräsentiert ist, wird dabei in andere Energieformen, in Wärme und mechanische Arbeit umgesetzt. Während in der Pflanze vorwiegend Reduktionsprozesse und Synthesen verlaufen, durch welche unter äußerer Energiezufuhr komplizierte Verbindungen mit großem Energieinhalt entstehen, kommen also umgekehrt in dem Tierreiche vorwiegend Spaltungs- und Oxydationsprozesse vor, welche zu einer Umsetzung von — wie man früher sagte — chemischer Spannkraft in lebendige Kraft führen.

Dieser Unterschied zwischen Tieren und Pflanzen darf jedoch nicht überschätzt oder so gedeutet werden, als bestände ein scharfer Gegensatz zwischen ihnen. Dies ist nicht der Fall. Es gibt nicht nur niedere, chlorophyllfreie Pflanzen, welche hinsichtlich der chemischen Prozesse gewissermaßen Zwischenglieder zwischen höheren Pflanzen und Tieren darstellen, sondern es sind überhaupt die zwischen höheren Pflanzen und Tieren bestehenden Unterschiede mehr quantitativer als qualitativer Art. Wie für die Tiere ist auch für die Pflanzen der Sauerstoff unentbehrlich. Wie das Tier nimmt auch die Pflanze — im Dunkeln und durch ihre nicht chlorophyllführenden Teile — Sauerstoff auf und scheidet Kohlensäure aus, während im Lichte in den grünen Teilen der Oxydationsprozeß von dem intensiveren Reduktionsvorgange verdeckt wird. Wie bei Tieren findet auch bei Gärungen durch pflanzliche Organismen eine Wärmebildung statt, und selbst bei höheren Pflanzen — wie bei den Aroideen bei der Fruchtsetzung — ist eine nicht unbedeutende Wärmeentwicklung beobachtet worden. Umgekehrt kommen im Tierorganismus neben Oxydationen und Spaltungen auch Reduktionsprozesse und zahlreiche Synthesen vor. Der Gegensatz, welcher anscheinend zwischen Tieren und Pflanzen sich vorfindet, besteht also eigentlich nur darin, daß bei jenen vorwiegend Oxydations- und Spaltungsprozesse, bei diesen dagegen vorwiegend Reduktionsprozesse und Synthesen bisher beobachtet worden sind.

Das erste Beispiel synthetischer Prozesse innerhalb des tierischen Organismus lieferte WÖHLER¹ im Jahre 1824, indem er zeigte, daß in den Magen eingeführte Benzoesäure nach einer Paarung mit Glykokoll (Aminoessigsäure)

¹ BERZELIUS, Lehrbuch der Chemie, übersetzt von WÖHLER 4, Dresden 1831, Abt. I, S. 356.

als Hippursäure im Harn wieder erscheint. Nach der Entdeckung dieser Synthese, welche durch die folgende Gleichung ausgedrückt werden kann:

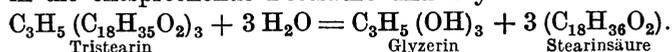


und welche gewöhnlich als Typus einer ganzen Reihe von anderen, mit Wasseraustritt verbundenen, im Tierkörper verlaufenden Synthesen betrachtet wird, ist die Zahl der bekannten Synthesen im Tierreiche allmählich bedeutend vermehrt worden. Eine große Anzahl solcher Synthesen hat man auch außerhalb des Organismus künstlich durchgeführt und wir werden in dem Folgenden wiederholt tierische Synthesen kennen lernen, über deren Verlauf wir völlig im klaren sind. Außer diesen näher studierten Synthesen kommen jedoch im Tierkörper auch andere solche vor, welche von der allergrößten Bedeutung für das Tierleben sind, über deren Art wir aber nichts Sicheres wissen oder höchstens Vermutungen hegen können. Zu diesen Synthesen sind beispielsweise zu zählen: die Neubildung des roten Blutfarbstoffes (des Hämoglobins), die Entstehung der verschiedenen Eiweißstoffe aus einfacheren Substanzen und die Fettbildung aus Kohlehydraten. Dieser letztgenannte Vorgang, die Fettbildung aus Kohlehydraten, liefert auch das Beispiel eines in großem Maßstabe im Tierkörper verlaufenden Reduktionsvorganges.

Zu den innerhalb des lebenden Organismus vor sich gehenden chemischen Umsetzungen gehören gewisse Reaktionen, welche mit totem Material entweder nicht ausgeführt worden sind oder nur unter Verhältnissen, welche das Leben der Zellen vernichten würden. So ist die Synthese von Glykogen und von Eiweiß außerhalb des Organismus und ohne Zuhilfenahme von innerhalb der Zellen hergestellten Agenzien noch nicht gelungen. Andererseits kann man wohl ohne solche Agenzien Eiweiß und Stärke in einfachere Produkte spalten, aber hierfür ist die Einwirkung von Säuren oder Alkalien in solchen Konzentrationen erforderlich, daß dieselben die lebenden Zellen töten würden. Dagegen ist es für gewisse Fälle gelungen, solche Reaktionen auch außerhalb des Organismus und ohne Anwendung schädigender Einflüsse auszuführen; dies geschieht mit Hilfe von Stoffen, welche innerhalb der lebenden Zellen gebildet werden, aber ihre Wirkung auszuüben vermögen, auch nachdem sie die Zellen verlassen haben. Solche Stoffe, welche im folgenden näher erörtert werden, nennt man Enzyme oder Fermente.

Enzymatische Prozesse. Zunächst mögen einige Gruppen von Reaktionen erwähnt werden, welche mehr oder weniger vollständig auf die Wirkung von Enzymen zurückzuführen sind.

Hierher gehören in erster Linie die sog. hydrolytischen Spaltungsvorgänge, bei welchen kompliziert gebaute Stoffe unter Zersetzung von Wasser und Aufnahme von dessen Bestandteilen in einfachere Stoffe aufgeteilt werden. Solche Prozesse sind von außerordentlich großer Bedeutung für die Verdauung der Nährstoffe und ihr Nutzbarmachen, aber auch für die Stoffwechselfvorgänge überhaupt. Beispiele solcher Spaltungen sind die Aufteilung von Eiweiß in einfachere Produkte, die Umsetzung von Stärke in Zucker und die Spaltung von Neutralfett in die entsprechende Fettsäure und Glycerin:



Tristearin

Glycerin

Stearinsäure

Die Bedeutung der hydrolytischen Spaltungsprozesse für die Verdauung wird im Kapitel 9 des näheren besprochen.

Andere Spaltungsvorgänge sind gewisse sog. Gärungsprozesse, welche an die Gegenwart von lebenden Organismen, Pilzen und Bakterien verschiedener Art gebunden sind. Hierher können vor allem die Alkoholgärung und die Milchsäuregärung von Kohlehydraten gerechnet werden. Einer auf den Untersuchungen

von PASTEUR gegründeten Ansicht gemäß hatte man allgemein diese Vorgänge als Lebensäußerungen derartiger Organismen aufgefaßt, und solchen Organismen, in erster Linie den gewöhnlichen Hefepilzen, hatte man den Namen organisierte Fermente oder schlechthin Fermente gegeben.

Ein Ferment würde somit nach dieser Anschauung ein lebendes Wesen sein. Unter dem von KÜHNE eingeführten Namen Enzym wurde dagegen ein Produkt der chemischen Vorgänge in der Zelle verstanden, ein Produkt, welches auch von der Zelle getrennt noch wirken konnte. Die Umsetzung des Invertzuckers in Kohlensäure und Alkohol bei der Gärung betrachtete man also als einen fermentativen Prozeß, mit dem Leben des Hefepilzes eng verbunden. Die der Gärung vorangehende Invertierung des Rohrzuckers war dagegen ein enzymatischer Prozeß, welcher von einem in dem Pilze gebildeten Stoffe oder Gemenge von Stoffen, welches, von dem Pilze getrennt, nach dem Tode des letzteren noch wirken kann, vermittelt wurde. Diesem Unterschiede entsprechend, zeigen auch Fermente und Enzyme einigen chemischen Reagenzien gegenüber ein verschiedenes Verhalten. Es gibt nämlich eine Menge von Stoffen, unter anderen arsenige Säure, Phenol, Toluol, Salizylsäure, Borsäure, Fluornatrium, Chloroform, Äther und Protoplasmagifte überhaupt, welche in bestimmter Konzentration die Fermente töten oder zum mindesten lähmen können, ohne die Wirkung der Enzyme stärker zu beeinträchtigen.

Die eben besprochene Anschauung von dem Unterschiede zwischen Fermenten und Enzymen kann indessen infolge der Untersuchungen von E. BUCHNER und seinen Schülern nicht länger aufrecht erhalten werden. Es ist nämlich BUCHNER¹ gelungen, aus der Bierhefe durch Zerreiben und Auspressen unter starkem Druck einen eiweißreichen Zellsaft zu gewinnen, der in Lösungen von gärungsfähigem Zucker eine kräftige Gärung einleitet. Die von mehreren Seiten erhobenen Einwände, die alle hauptsächlich darauf hinausgehen, daß der ausgepreßte Saft noch lebende, gelöste Zellsubstanz enthalten soll, sind von BUCHNER und seinen Mitarbeitern so erfolgreich zurückgewiesen worden, daß wohl nunmehr kein Zweifel darüber bestehen kann, daß die alkoholische Gärung durch ein in der Hefezelle gebildetes, besonderes Enzym oder Gemenge von Enzymen, die Zymase, zustande kommen kann. Dagegen behauptet aber RUBNER, daß die lebenden Hefezellen eine viel lebhaftere Gärung erregen, als das in denselben enthaltene Enzym und nach ihm ist die Gärung in wesentlichem Grade von der organischen Struktur der Zelle abhängig².

Wie bei den Hefezellen ist es auch bei einigen anderen, niederen Organismen, wie Milchsäurebazillen und Bieressigbakterien, gelungen, die spezifisch gärungserregende Wirkung dieser Organismen von dem Leben derselben zu trennen und mit den abgetöteten Organismen hervorzurufen (E. BUCHNER, MEISENHEIMER und GAUNT, HERZOG)³. Inwieweit es überhaupt Fermentprozesse gibt, die im Sinne PASTEURS als biologische, an den Stoffwechsel der Mikroorganismen gebundene Erscheinungen, die man direkt mit dem Lebensprozesse hat identifizieren wollen, aufzufassen sind, ist allerdings eine schwer zu entscheidende Frage; gegenwärtig wird kein besonderer Unterschied zwischen geformten Fermenten und Enzymen gemacht. Die als Gärungserscheinungen erkennbaren Stoffwechselforgänge der lebenden Organismen dürften wohl nämlich immer in letzter Hand auf innerhalb der Zelle wirkende Enzyme zurückzuführen sein. Wenn solche Prozesse eng an das Leben der Zelle gebunden sind, so liegt dies teils daran, daß die fraglichen Enzyme nur von lebenden Zellen produziert werden,

¹ E. BUCHNER und Mitarbeiter, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 30—35 (1897 bis 1903). ² Arch. f. Anat. u. Physiol. 1912; Suppl. ³ BUCHNER und MEISENHEIMER, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 36, 634 (1903) u. Annal. d. Chem. u. Pharm. 349; mit GAUNT ebenda 349; HERZOG, Zeitschr. f. physiol. Chem. 37.

und teils daran, daß sie nicht von den lebenden Zellen getrennt werden konnten oder bei deren Tode leicht zugrunde gehen. Die Namen Enzym und Ferment werden nunmehr meistens in dem gleichen Sinne benutzt.

Die tierischen Oxydations- und Reduktionsprozesse, welche mindestens zum Teil auf die Wirksamkeit von Enzymen zurückzuführen sind, werden in Kapitel 17 Erwähnung finden.

Außer den eben erwähnten Prozessen sind auch folgende ganz oder zum Teil auf Enzymwirkungen zurückzuführen, nämlich die Autolyse und die Fäulnis.

Wenn ein animales Organ unter solchen Verhältnissen mit Wasser bei 37° aufbewahrt wird, daß keine Mikroorganismen dabei in Wirksamkeit treten können, so wird das Organ unter dem Einfluß darin enthaltener Enzyme allmählich zum größten Teil aufgelöst. Dieser Prozeß wird Autodigestion oder Autolyse genannt. Die Wirksamkeit von Mikroorganismen kann entweder dadurch vermieden werden, daß die Organe aseptisch herausgenommen und digeriert werden, oder dadurch, daß die Digestion in der Gegenwart von antiseptischen Stoffen (Toluol, Chloroform u. a.) von statten geht. Da die animalen Organe hauptsächlich aus Proteinstoffen bestehen, so liegt die Autolyse wesentlich an der Wirksamkeit eiweißlösender Enzyme. Die Autolyse wurde zuerst von SALKOWSKI und seinen Schülern beobachtet und studiert und zwar mit Leber, Muskeln und Nebennieren¹. BRONDI fand, daß Salzsäure die Autolyse von Leber günstig beeinflusst; HEDIN und ROWLAND beobachteten, daß organische Säuren die Autolyse fast aller Organe fördern².

HEDIN hat in der Rindermilz drei unter verschiedenen Verhältnissen wirkende Enzyme gefunden: eines, die α -Protease, welches bei schwach alkalischer Reaktion am besten wirkt und die Eiweißspaltung sowohl einzuleiten wie fortzusetzen imstande ist, eines, die β -Protease, das am besten bei schwach saurer Reaktion wirksam ist und Eiweiß etwa in der gleichen Weise wie die α -Protease aufspaltet, und ein bei schwach alkalischer Reaktion wirkendes Enzym, das nur auf bereits bis zu einem gewissen Grade aufgespaltenes Eiweiß einwirken kann (Erepsin). Auf das Eiweiß der Milz kann die α -Protease nicht gut einwirken; die Wirkung wird aber nach Vorbehandlung des Organs mit schwacher Säure bedeutend verstärkt. Am besten geschieht aber die Autolyse bei schwach saurer Reaktion (p_H rund = 5). Den Milzenzymen entsprechende Enzyme finden sich in den Lymphdrüsen und in der Thymus. Doch ist bei diesen Organen der Einfluß der Vorbehandlung mit Säure weniger ausgesprochen als bei der Milz. In der Leber und in den Nieren ist kein der α -Protease entsprechendes oder bei alkalischer Reaktion auf Eiweiß einwirkendes Enzym gefunden worden, wohl aber finden sich in diesen Organen Enzyme, welche etwa wie die β -Protease und das Erepsin der Milz wirksam sind³.

Die Erfahrung hat ferner gezeigt, daß die postmortalen autolytischen Prozesse auch von vielen anderen Stoffen beeinflusst werden können, und zwar in verschiedener Weise. So soll die arsenige Säure nach HESS und SAXL eine hemmende Wirkung auf die ersten Stadien der Autolyse ausüben, während Phosphor dieselben beschleunigen soll⁴. LAQUEUR erhielt mit Sauerstoff Hemmung und mit Kohlensäure Begünstigung⁵. Radiumbestrahlung sowie Radiumemanation

¹ Zeitschr. f. klin. Med. 1890; Suppl.; SCHWIENING, VIRCHOWS Arch. 136, 444 (1894), BRONDI ebenda 144, 373 (1896). ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 32, 341, 531 (1901). ³ Milz: Journ. of biol. Chem. 54, 177 (1922); Nieren: Zeitschr. f. physiol. Chem. 122, 307 (1922), auch BRADLEY, Journ. of biol. Chem. 52, 466 (1922); Lymphdrüsen: Zeitschr. f. physiol. Chem. 125, 289 (1923); Leber: C. G. ZACHRISSON, Upsala läkaref. förh. 28, 333 (1923), auch BRADLEY, Journ. of biol. Chem. 52, 467 (1922); Thymus: G. WIDMARK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 135, 122 (1924). ⁴ HESS und SAXL, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie 5 (1908). ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 79, 82 (1912).

fördern die postmortale Autolyse sowohl normaler wie karzinomatöser Gewebe (WOHLGEMUTH, NEUBERG, LÖWENTHAL und EDELSTEIN)¹.

Die Produkte der Wirksamkeit verschiedener bei der Autolyse wirkender eiweißlösender Enzyme sind von HEDIN und seinen Mitarbeitern studiert worden, wobei die Einwirkung von Organpreßsäften auf zugesetztes Eiweiß und auf das im Saft vorhandene Eiweiß untersucht wurde. Es wurden daher in der Hauptsache die gleichen Spaltungsprodukte gefunden wie bei tiefgehender Spaltung des Eiweißes im Verdauungskanal². Ähnliche Untersuchungen sind auch von LEVENE und von JONES ausgeführt worden, welche ihre Aufmerksamkeit besonders der Umsetzung der Nukleinsubstanzen zugewendet haben³. Das Zusammenwirken von verschiedenen Enzymen bei der Autolyse macht es verständlich, warum, wie besonders LEVENE und JONES gezeigt haben, die bei der hydrolytischen Säurespaltung aus einem Organe erhaltenen Produkte zum Teil andere als die bei der Autolyse entstandenen sind. Bei der Autolyse handelt es sich nämlich nicht nur um Spaltung von Eiweißkörpern, sondern es können hier mehrere andere enzymatische Prozesse stattfinden wie Spaltung von Fetten und Kohlehydraten, Abspaltung von NH_2 -Gruppen aus Aminoskörpern, Oxydationen, Reduktionen und vielleicht auch Synthesen.

Inwieweit auch im Leben unter physiologischen Verhältnissen autolytische Vorgänge vonstatten gehen, ist gegenwärtig nicht möglich zu sagen, und hierüber kann man höchstens Vermutungen hegen. Bei der Autolyse in einem ausgeschnittenen oder von dem Blute nicht mehr durchströmten Organe sind die Verhältnisse in vielen Hinsichten ganz andere als im Leben. Die erst nach wochen- oder monatelanger Autolyse, bisweilen in sehr kleinen Mengen auftretenden Produkte gestatten gar keine Rückschlüsse bezüglich der vitalen Prozesse, und überhaupt müssen die Schlüsse hier mit großer Vorsicht gezogen werden.

Wenn es also augenblicklich nicht möglich ist, die Bedeutung der bei der Autolyse wirksamen Enzyme für die physiologischen Verhältnisse zu beurteilen, so widerspricht dies jedoch nicht der herrschenden Vorstellung, daß im normalen Zellenleben Enzyme eine äußerst wichtige Rolle spielen. Es sprechen im Gegenteil zahlreiche Beobachtungen hierfür, und man neigt wohl immer mehr zu der Ansicht, daß die chemischen Umsetzungen in den lebenden Zellen durch Enzyme ausgelöst werden und daß die letzteren als chemische Werkzeuge der Zellen zu betrachten sind (HOFMEISTER u. a.)⁴.

Von diesem Gesichtspunkte sind auch die Enzyme von einem ganz besonderen Interesse, denn man ist heutzutage allgemein der Ansicht, daß fast sämtliche chemischen Prozesse von größerer Bedeutung nicht in den tierischen Säften, sondern vielmehr in den Zellen, welche die eigentlichen chemischen Werkstätten des Organismus zu sein scheinen, vonstatten gehen. Es sind auch hauptsächlich die Zellen, die durch ihre mehr oder weniger lebhaftere Wirksamkeit den Umfang der chemischen Vorgänge und damit auch die Intensität des Gesamtstoffwechsels beherrschen. Für die Wirkung solcher Enzyme unter pathologischen Verhältnissen hat man besondere Beispiele angeführt. Als solches betrachtet man die Veränderungen der Leber und des Blutes bei der akuten Phosphorintoxikation und der akuten gelben Leberatrophie, wo man auch im Harne enzymatische Abbauprodukte des Eiweißes findet⁵. Ein anderes Beispiel liefert die von FR. MÜLLER⁶ studierte Lösung des pneumonischen Infiltrates durch die

¹ WOHLGEMUTH, Berl. klin. Wochenschr. 26, 704; NEUBERG, Zeitschr. f. Krebsforschung 2, 171 (1904); LÖWENTHAL und EDELSTEIN, Bioch. Zeitschr. 14, 484 (1908). ² LEATHES, Journ. of Physiol. 28, 360 (1902); DAKIN ebenda 30, 84; HEDIN ebenda 30, 155 (1904); CATHCART ebenda 32, 299 (1905). ³ LEVENE, Amer. Journ. of Physiol. 10, 11, 12 (1904); JONES, Zeitschr. f. physiol. Chem. 42, 35 (1904). ⁴ F. HOFMEISTER, Die chemische Organisation der Zelle. Braunschweig 1901. ⁵ JACOBY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 30, 174 (1900). ⁶ Verhandl. d. naturforsch. Gesellsch. in Basel 1901. Vgl. auch O. SIMON, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1901.

Enzyme der eingewanderten und eingeschlossenen Leukozyten. Eine wenn auch weniger deutliche Autolyse tritt übrigens in solchen Organen oder Organteilen auf, welche infolge Zirkulationsstörungen nicht normalerweise ernährt werden und hierdurch einem allmählichen Schwund entgegengehen. Die geschädigten Teile fallen hier der Einschmelzung anheim, während die gesunden nicht angegriffen werden.

Die chemischen Vorgänge bei Tieren und Pflanzen stehen, wie oben erwähnt, nicht wie Gegensätze einander gegenüber. Sie bieten zwar Verschiedenheiten dar, sind aber im Grunde in qualitativer Hinsicht einerlei Art, und alle lebenden Zellen der Tier- und Pflanzenwelt sind, wie PFLÜGER sagt, blutsverwandt, aus derselben Wurzel stammend. Da der Tierkörper ein Komplex von Zellen ist, muß deshalb auch das Studium der chemischen Vorgänge nicht nur in höheren Pflanzen, sondern auch bei den einzelligen Organismen wesentlich zur Aufklärung der chemischen Vorgänge im Tierorganismus dienen können. Wenn schon aus diesem Gesichtspunkte ein biochemisches Studium der Mikroorganismen sehr bedeutungsvoll ist, muß in Anbetracht der wichtigen Rolle, welche solche Organismen für das Tierleben überhaupt und namentlich als Krankheitserreger spielen, das Studium der Lebensbedingungen der Mikroorganismen und der von ihnen gebildeten Produkte eine ungemein wichtige Aufgabe der chemischen Forschung sein.

Wenn bei der Autolyse tierischer Gewebe Mikroorganismen zugegen sind und keine Antiseptika der Entwicklung derselben in dem Wege stehen, so vermehren sich dieselben massenhaft infolge der dafür sehr geeigneten Bedingungen. Zur selben Zeit werden eben die Enzyme in großen Mengen gebildet, mit welcher Hilfe der Stoffumsatz innerhalb der Bakterien nach der herrschenden Ansicht stattfindet. Daraus folgen alsdann viele chemische Prozesse, welche je nach der Art der Bakterien verschieden und für die bakterienfreie Autolyse fremd sind. Der ganze Prozeß wird Fäulnis genannt. Unter den dabei gebildeten Produkten seien hier zunächst Schwefelwasserstoff, Indol und Skatol erwähnt, welche Stoffe hauptsächlich für den Geruch faulenden Eiweißes verantwortlich sind. Bezüglich anderer Fäulnisprodukte wird auf Kapitel 9 verwiesen. Unter Umständen können bei der Fäulnis auch Verbindungen basischer Natur entstehen. Zu diesen gehören die in menschlichen Leichen zuerst von SELMI gefundenen und dann besonders von BRIEGER und GAUTIER¹ studierten Leichenalkaloide oder Ptomaine, von denen einige, wie die Toxine, giftig, andere ungiftig sind. Beispiele solcher basischen Substanzen sind die beiden Diamine, das Kadaverin oder Pentamethyldiamin, $C_5H_{14}N_2$, und das Putreszin oder Tetramethyldiamin, $C_4H_{12}N_2$, welche ein besonderes Interesse auch dadurch gewonnen haben, daß sie bei gewissen pathologischen Zuständen, nämlich bei Cholera und Zystinurie² im Darminhalte und im Harn gefunden worden sind. Hierher gehören ferner die von D. ACKERMANN isolierten Fäulnisbasen Marcitin, $C_8H_{19}N_3$, Putrin, $C_{11}H_{26}N_2O_3$ und Viridin, $C_8H_{12}N_2O_3$. Ein besonders großes Interesse bietet aber das von FAUST³ isolierte Bakteriengift, das Sepsin, $C_8H_{14}N_2O_2$, welches als Träger der für faulende Massen charakteristischen toxischen Wirkungen anzusehen ist. Das Sepsin wurde von FAUST als kristallisierendes Sulfat dargestellt, welches bei wiederholtem Eindampfen seiner Lösung leicht in Kadaverinsulfat übergeht.

¹ SELMI, Sulle ptomaine od alcaloidi cadaverici e loro importanza in tossicologia, Bologna 1878, nach Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 11. Korrespond. v. H. SCHIFF; BRIEGER, Über Ptomaine. Teil 1, 2 und 3 (Berlin 1885—1886); A. GAUTIER, Traité de chimie appliquée à la physiologie 2, 1873 und Compt. rend. 94. ² Vgl. BRIEGER, Berl. klin. Wochenschr. 1887; BAUMANN und UDRANSZKY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 13 und 15; BRIEGER und STADT-HAGEN, Berl. klin. Wochenschr. 1889. ³ FAUST, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 51; ACKERMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 54 u. 57.

Von erheblichem Interesse sind ferner zahlreiche, in höheren Pflanzen und Tieren, wie in Abrus- und Rizinussamen, in den Giften von Schlangen und Spinnen, im Blutserum usw. vorkommenden toxischen Stoffe, vor allem aber die von Mikroorganismen, insbesondere von Krankheitserregern, gebildeten Toxine, welche eine unverkennbare Verwandtschaft mit den Enzymen zeigen. Ein näheres Eingehen auf diese verschiedenartigen Stoffe, Lysine, Agglutinine, Toxine usw. wie auch auf die Antitoxine und die Immunitätslehre überhaupt liegt allerdings außerhalb des Rahmens dieses Buches, aber infolge der ungemein großen Wichtigkeit des Gegenstandes werden auch diese Verhältnisse eine kurze Besprechung weiter unten (S. 52 ff.) finden.

Einteilung der Enzyme. Wenn wir von solchen Prozessen absehen, welche offenbar als Folgen von mehreren enzymatischen Reaktionen aufzufassen sind (z. B. Autolyse, Fäulnis), so sind nach dem Gesagten die wichtigsten der bis jetzt studierten enzymatischen Prozesse die folgenden:

1. Hydrolytische Spaltungsprozesse,
2. Anderweitige Spaltungsvorgänge (Gärungen),
3. Oxydationen bzw. Reduktionen.

Es gibt keine für alle Enzyme oder Fermente gemeinschaftlichen chemischen Reaktionen im gewöhnlichen Sinne, und ein jedes Enzym ist nur durch seine Wirkung und die Verhältnisse, unter welchen die letztere sich entfaltet, charakterisiert. Da die Wirkung eines Enzyms auf einen Stoff oder wenige verwandte Stoffe bzw. Gruppen beschränkt ist, so wird dieser Stoff bzw. Stoffgruppe als das Substrat des Enzyms bezeichnet.

In bezug auf die Terminologie sei ferner bemerkt, daß ein Enzym oft nach dem Substrat genannt wird (Amylase, Protease, Lipase); in anderen Fällen ist die Art der Wirkung das bestimmende (Oxydase, Redukase), und schließlich wird auch ein bei der Wirkung entstehendes Produkt dem Namen zugrunde gelegt (Alkoholase).

Von den eben genannten enzymatischen Reaktionen sind die hydrolytischen Spaltungsvorgänge die am besten studierten, und die hier zu erwähnenden allgemeinen Eigenschaften der Enzyme beziehen sich deshalb hauptsächlich auf die hydrolytisch spaltenden Enzyme. Unter diesen sind in erster Linie folgende zu erwähnen:

1. Enzyme, welche Fett und andere Ester unter Bildung von dem entsprechenden Alkohol und Säure spalten. Diese werden Lipasen und Esterasen genannt. Mit diesen Enzymen verwandt sind die sog. Sulphatasen und Phosphatasen, welche esterartige Verbindungen zwischen Schwefelsäure bzw. Phosphorsäure und Phenolen oder Alkoholen aufzuspalten imstande sind.

2. Enzyme, welche zusammengesetzte Kohlehydrate unter Bildung von einfacher gebauten aufspalten. Hierher gehören:

a) Disaccharide zerlegende Enzyme, z. B. Saccharase (Invertase, Invertin), Maltase, Laktase, welche auf die entsprechenden Disaccharide, Saccharose (Rohrzucker), Maltose und Laktose (Milchzucker) einwirken.

b) Polysaccharide spaltende Enzyme, z. B. Amylase, Ptyalin. Oft wird der Name Diastase für alle derartig wirkende Enzyme benutzt. In naher Beziehung zu diesen Enzymen stehen auch die besonders in höheren Pflanzen vorkommenden glykosidspaltenden Enzyme, unter welchen das in Mandeln vorkommende Emulsin am besten bekannt ist.

3. Enzyme, welche auf Proteinstoffe oder ihre nächsten Spaltungsprodukte einwirken. Zu diesen sind zu rechnen:

a) Peptidasen und Erepsin, welche Polypeptide bzw. Peptone aufspalten und

b) Proteasen, welchen Proteinstoffe als Substrat dienen (Pepsin, Trypsin, autolytische Enzyme).

Zu den hydrolytischen Enzymen des Tierreiches sind ferner zu rechnen die Arginase, welche das Arginin in Harnstoff und Ornithin spaltet und das hippursäurespaltende Histozytm. Hierher gehören wahrscheinlich auch folgende zwei Gruppen, nämlich die Nukleasen, welche Nukleinsäuren spalten, und in Kapitel 2 abgehandelt werden, und die Koagulation erregende Enzyme, Lab und Thrombin, welche wahrscheinlich als Proteasen wirksam sind. Die desamidierenden Enzyme, welche aus Aminverbindungen die Gruppe NH_2 abspalten, sind mindestens in gewissen Fällen zu den hydrolytischen Enzymen zu rechnen. Dies ist z. B. der Fall mit der Adenase und der Guanase, welche unter Abspaltung von Ammoniak die beiden Stoffe Adenin und Guanin in Hypoxanthin bzw. Xanthin überführen; hierher gehört ferner die harnstoffspaltende Urease.

Allgemeine Eigenschaften der Enzyme. Die Enzyme werden, wo möglich, in Form von Wasserlösungen für Versuche gebraucht. Die in Wasser unlöslichen (z. B. gewisse Lipasen) werden entweder als einigermaßen gereinigte Pulver oder zusammen mit dem Gewebe, wo dieselben gebildet wurden, für Versuche verwendet. Für die Herstellung der Enzymlösungen gibt es keine allgemeine Methode. In gewissen Fällen sind dieselben in Sekreten enthalten (Magen- und Pankreasenzyme), in anderen werden dieselben aus den Zellen durch Zerquetschen und Auspressen des Zellensaftes bereitet (Zymase, Organenzyme), und schließlich können die meisten Enzyme aus den Zellen mit Wasser oder Glycerin ausgezogen werden, und letzteres, welches sehr haltbare Lösungen liefert, hat große Verwendung als Extraktionsmittel gefunden. Die Wasserlösungen können bei niedriger Temperatur nach Zugabe von Toluol oder Chloroform eine ziemliche Zeit aufbewahrt werden.

In nachweisbar reiner Form ist bis jetzt kein Enzym erhalten worden und die chemische Zusammensetzung sowie der Bau derselben ist folglich auch unbekannt. Die Enzyme gehören wahrscheinlich zu den Kolloiden; wenn sie nicht selbst Kolloide sind, kommen sie jedenfalls mit Kolloiden zusammen vor, von welchen sie nicht oder nur sehr schwer getrennt werden können. Die Enzyme zeichnen sich nämlich dadurch aus, daß sie durch andere fein verteilte Substanzen (anorganische Niederschläge, Kohle, Kaolin, Kieselgur und andere Kolloide, wie Tonerde, Eisenhydroxyd, Eiweißkörper) leicht aufgenommen werden. Dieser Prozeß kann selektiv wirken, indem aus einer Lösung gewisse Enzyme aufgenommen werden, andere nicht oder in geringerem Grade (HEDIN, MICHAELIS und EHRENREICH)¹. Der Adsorptionsprozeß ist mehr oder weniger irreversibel und unterscheidet sich dadurch von der Adsorption kristalloider Stoffe. Doch kann durch Kohle adsorbiertes Trypsin und Lab mit Hilfe von anderen durch Kohle adsorbierbaren Substanzen (Kasein, Albumin) von der Kohle zum geringen Teil verdrängt werden (HEDIN)². Durch Kohle aufgenommenes Lab kann in sehr geringen Mengen durch zugesetzten Traubenzucker in Freiheit gesetzt werden (HEDIN); ebenso von Kohle adsorbierte Saccharase durch Rohrzucker (ERIKSSON)³. Auch die sog. Schüttelinaktivierung von Enzymen oder die Verminderung der wirksamen Enzymmenge, welche beim Schütteln der Lösung zustande kommt, scheint an Adsorption von Enzym zu liegen, indem das Enzym entweder an Niederschläge verfestigt wird, welche beim Schütteln etwa gebildet werden (ABDERHALDEN und GUGGENHEIM) oder an der Berührungsfläche zwischen Lösung und Luftblasen (im Schaume) angesammelt wird (S. und S. SCHMIDT-NIELSEN)⁴. Letztere fanden, daß die Schüttelinaktivierung von Lab zum Teil zurückgeht, wenn der Schaum wieder in Flüssigkeit verwandelt wird.

¹ Literatur bei DAUWE, HOFMEISTERS Beiträge 6, 426 (1905); HEDIN, Bioch. Journ. 2, 112 (1907); MICHAELIS und EHRENREICH, Bioch. Zeitschr. 10, 283 (1908). ² Bioch. Journ. 2, 81 (1906); Zeitschr. f. physiol. Chem. 63, 143 (1909). ³ HEDIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 63, 143 (1909); ERIKSSON ebenda 72, 313 (1911). ⁴ ABDERHALDEN und GUGGENHEIM, Zeitschr. f. physiol. Chem. 54, 352 (1907); S. und S. SCHMIDT-NIELSEN ebenda 68, 317 (1910), wo auch die Literaturangaben.

Andererseits hat man sich gewisser Adsorptionsprozesse bedient, um Enzym-lösungen von Verunreinigungen zu befreien. Am weitesten dürfte man wohl in dieser Beziehung mit der Saccharase gekommen sein. Durch Autolyse von Hefe bekommt man eine stark eiweißhaltige Lösung vom Enzym. Aus dieser kann man durch Zugabe von Kaolin die Hauptmasse des Eiweißes entfernen; das Eiweiß wird nämlich am Kaolin adsorbiert, während die Saccharase in Lösung bleibt (MICHAELIS)¹. Das Enzym wird dagegen an Aluminiumhydroxyd adsorbiert, von welchem es mit verdünntem Ammoniak oder Dinatrium- oder Diammoniumphosphat sowie auch mit Rohrzucker eluiert wird. So freigesetztes Enzym wird aber an Kaolin adsorbiert und auch unreinere Saccharase wird an Kaolin adsorbiert, wenn nur die Reaktion genügend sauer ist. Durch Kombination von Adsorption an Kaolin bei saurer Reaktion mit Adsorption an Aluminiumhydroxyd konnte man ein sehr wirksames Enzym erzielen, das aber noch nicht für reine Saccharase gehalten wurde (HOFMEISTER und Mitarbeiter)².

Enzyme verlieren bei genügender Erhitzung ihrer wässerigen Lösungen ihre spezifische Wirkung und bereits bei gewöhnlicher Temperatur werden die Enzyme allmählich zerlegt. Im allgemeinen verlieren die Enzyme in kurzer Zeit ihre Wirksamkeit bei 70°. MADSEN und WALBUM haben diesen Prozeß bei verschiedenen Temperaturen verfolgt und gefunden, daß die Zersetzung von Trypsin, Pepsin und Lab bei gegebener Temperatur monomolekular verläuft, d. h., daß die Geschwindigkeit der Reaktion in jedem Augenblicke der Konzentration des Enzyms proportional ist (S. 27)³. Die Leichtigkeit, mit welcher ein Enzym zerlegt wird, ist indessen in hohem Grade von anderen anwesenden Stoffen abhängig (S. 42).

Auch gegen Licht sind gewisse Enzyme empfindlich. Nach SCHMIDT-NIELSEN wird Chymosin durch Licht geschädigt, und zwar durch die ultravioletten Strahlen⁴. Zu dem gleichen Resultate kamen bei Versuchen mit Saccharase JODLBAUER und TAPPEINER⁵; auch die sichtbaren Strahlen können indessen in gewissen Fällen (Peroxidase, Hämase) in Gegenwart von Sauerstoff oder gewissen fluoreszierenden Substanzen eine schädigende Wirkung ausüben⁶.

Versuche über die Kataphorese von Enzymen sind von BIERRY, HENRI und SCHAEFFER sowie von MICHAELIS ausgeführt worden. Übereinstimmend fanden diese Forscher, daß die Saccharase anodisch wandert. Die Wanderungsrichtung anderer Enzyme fand MICHAELIS von der Reaktion abhängig, indem dieselben bei schwach saurer Reaktion kathodisch, bei schwach alkalischer anodisch wandern, und neuerdings beobachteten PEKELHARING und W. E. RINGER, daß die Wanderungsrichtung des Schweinepepsins durch Zugabe einer geringen Menge von Albumosen sehr wesentlich beeinflusst wird⁷, und man könnte deshalb fragen, ob nicht auch in anderen Fällen die Wanderungsrichtung von Enzymen durch Verunreinigungen bestimmt werde. In der Tat hat es sich bezüglich der Saccharase herausgestellt, daß nach WILLSTÄTTER in oben angegebener Weise gereinigtes Enzym nicht immer anodisch wandert, sondern bereits bei $p_H = 6$ positive Ladung annimmt. Die Wanderungsrichtung der Saccharase ist also in hohem Grade von deren Reinheit abhängig⁸.

Wie die Kolloide diffundieren die Enzyme nur sehr langsam und die Diffusion durch Membrane findet in den meisten Fällen nicht statt; nur gewisse Membrane, z. B. Kollodiumhäute, sollen einige Enzyme durchlassen. Die

¹ Bioch. Zeitschr. 7, 488 (1907). ² LIEBIGS Ann. d. Chem. 425, 1 (1921); Zeitschr. f. physiol. Chem. 133, 193 (1923). ³ ARRHENTUS, Immunochemie, Leipzig 1907, S. 58. ⁴ HOFMEISTERS Beiträge 5, 355 (1904); 8, 481 (1906); Zeitschr. f. physiol. Chem. 58, 233 (1908). ⁵ Arch. f. klin. Med. 87, 373 (1906). ⁶ Bioch. Zeitschr. 8, 61 u. 84 (1908). Vgl. auch AGULHON, Compt. rend. 153, 979 (1911). ⁷ BIERRY, HENRI und SCHAEFFER, Compt. rend. soc. biol. 63, 226 (1907); MICHAELIS, Bioch. Zeitschr. 16, 81, 486; 17, 231 (1909); PEKELHARING und RINGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 75, 282 (1911). ⁸ Ebenda 123, 55, 73 (1922).

Kollodiumhäute können aber derart mit Lezithin oder Cholesterin imprägniert werden, daß die Diffusion in hohem Grade erschwert wird. In der gleichen Weise verhält sich die Filtration durch Kollodiummembrane (BIERRY und SCHAEFFER)¹. Bei derartigen Versuchen darf man aber nicht vergessen, daß das Membranmaterial einen bedeutenden Teil der Enzyme adsorbieren kann (BECHHOLD)².

Ebensowenig wie es bis jetzt gelungen ist, ein Enzym frei von nichtenzymatischen Verunreinigungen herzustellen, ebensowenig darf man behaupten, daß nicht ein sog. Enzym ein Gemenge von mehreren verwandten Enzymen sein könnte. In der Tat geschehen mehrere enzymatische Prozesse stufenweise, und es wäre wohl möglich, daß die verschiedenen Stufen durch ungleiche Enzyme bedingt wären. So könnte die Zersetzung von Eiweiß bis zur Bildung von Aminosäuren über Albumosen, Peptone und Polypeptide als Zwischenprodukte das Resultat der Wirksamkeit mehrerer Enzyme sein, die nacheinander oder miteinander parallel in Wirksamkeit treten. Vermag doch das Erepsin genuine Eiweißkörper im allgemeinen nicht anzugreifen, wohl aber den Spaltungsprozeß fortzusetzen, wenn derselbe durch andere Enzyme (Pepsin, Trypsin) angefangen worden ist.

Die Enzyme werden innerhalb der lebenden Zellen gebildet; in einigen Fällen sondern die Zellen nicht die fertigen Enzyme ab, sondern Substanzen, welche erst außerhalb der Zellen in wirksame Enzyme übergeführt werden. Diese Vorstufen oder Muttersubstanzen der Enzyme hat man Proenzyme oder Zymogene genannt. Diese gehen unter bestimmten Bedingungen in Enzyme über, und in einigen Fällen geschieht dies durch die Einwirkung besonderer, noch nur wenig bekannter Stoffe, die man Kinasen genannt hat (vgl. Kapitel 5 und 9). In anderen Fällen wird die Verwandlung des Zymogens in das wirksame Enzym durch wohl definierte chemische Substanzen herbeigeführt. So werden die Proenzyme von Pepsin und von Lab durch Säuren aktiviert (vgl. weiter unten über die Hemmung der Enzymwirkung sowie Kapitel 9). In gewissen anderen Fällen ist die Gegenwart von hitzebeständigen und dialysablen, also nicht enzymatischen Stoffen neben dem eigentlichen, organischen Enzym für dessen Wirksamkeit notwendig oder günstig. R. MAGNUS hat aus einer Lösung von Leberlipase durch Dialysieren einen Stoff entfernen können, der für die Wirkung auf Amylsalicylat notwendig war. Das durch Dialyse unwirksam gewordene Enzym konnte durch Zugeben von gekochtem Enzym oder konzentriertem Dialysat wieder aktiviert werden³. HARDEN und YOUNG haben nach Filtrieren von Hefepreßsaft durch mit Gelatine gedichtete Tonfilter verschiedene Bestandteile der Zymase auf dem Filter und im Filtrate gefunden. Auf dem Filter findet sich das eigentliche Enzym. Dieses ist für sich unwirksam, wird aber gärungserregend, wenn der andere Teil, der durch das Filter geht, dialysabel und hitzebeständig ist, zugesetzt wird. Dieser Teil wird während der Gärung verbraucht und infolgedessen wird das Enzym unwirksam. Nach neuem Zusatz, am besten in Form von gekochtem Preßsaft, fängt aber die Gärung wieder an⁴. (Siehe hierüber ferner Kapitel 3.) Ähnliche Verhältnisse fand N. UMEMA bei der Pankreaslipase⁵. Blausäure hat das Vermögen das Papain (aus der Milchsaft von *Carica Papaya*) zu aktivieren⁶. Gewisse der eben erwähnten hitzebeständigen Substanzen, deren Gegenwart für die Wirkung einiger Enzyme notwendig ist, werden gewöhnlich als Co-Enzyme (auch Aktivatoren) bezeichnet. Ihre Wirkung dürfte wohl in ver-

¹ Compt. rend. soc. biol. 62, 723 (1907). ² Zeitschr. f. physikal. Chem. 60, 257 (1907). ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 42, 149 (1904). ⁴ Proc. physiol. Soc. 32 (1904); Proc. chem. Soc. 21, 189 (1905). Proc. roy. Soc. 77 (Ser. B.), S. 405; 78, 369 (1906). ⁵ Bioch. Journ. 9, 38 (1915). ⁶ Zeitschr. f. physiol. Chem. 138, 185 (1924).

schiedenen Fällen verschieden zu deuten und auch von der aktivierenden Wirkung der Kinasen zu unterscheiden sein.

Mehrere Enzyme werden als solche oder als Proenzyme von Zellen nach außen sezerniert. Sie wirken, evtl. nach vorausgegangener Umwandlung in Enzyme, außerhalb derjenigen Zelle, von welcher sie gebildet wurden, und werden dementsprechend Sekretenzyme oder extrazelluläre Enzyme genannt. Diesen extrazellulär wirkenden Enzymen gegenüber gibt es aber andere, welche innerhalb der Zelle, also intrazellulär wirken und die man deshalb intrazelluläre Enzyme oder Endoenzyme genannt hat. Zu dieser Gruppe gehört in erster Linie die Hefezymase und wahrscheinlich auch mehrere andere Enzyme.

Bildung und Absonderung der Enzyme. Über die Bildung und Sekretion der im Digestionskanale wirksamen Enzyme liegen Untersuchungen von PAWLOW und seinen Schülern vor, nach welchen die Menge der Drüsensekrete und das Verhältnis zwischen den in den Sekreten enthaltenen Enzymen von der Menge und Zusammensetzung der zugeführten Nahrung abhängig ist, und zwar in der Weise, daß die Art und Menge der Enzyme für die zweckmäßige Verdauung der Nahrung angepaßt sein soll¹ (vgl. Kapitel 9). Ähnliche Resultate bekam auch WEINLAND, welcher fand, daß die Bauchspeicheldrüse normalerweise keine Laktase enthält, wohl aber nach Ausfütterung des Tieres mit Milch oder Milchezucker², was auch von BAINBRIDGE bestätigt wurde³. Analoge Versuche mit dem Ptyalin des Mundspeichels wurden von NEILSON und LEWIS angestellt und zwar mit entsprechendem Resultate⁴. Andererseits wird die Richtigkeit dieser Beobachtungen von BIERRY⁵, PLIMMER⁶, WOHLGEMUTH⁷ und POPIELSKI⁸ in Frage gestellt, da diese Forscher selbst keine Anpassung finden konnten. Ferner haben MENDEL und seine Mitarbeiter bei eingehenden Untersuchungen über gewisse im embryonalen Darm und anderen embryonalen Geweben enthaltenen Enzymen keinen markierten Unterschied finden können zwischen diesen und den Enzymen des erwachsenen Tieres⁹. Diese Ergebnisse sprechen gegen den angenommenen Einfluß von der Nahrung und den von der Nahrungsaufnahme abhängigen Prozessen auf die Bildung der Enzyme. Neuerdings haben Untersuchungen von LONDON und seinen Mitarbeitern in bezug auf den Einfluß der Nahrung auf die Verdauungssäfte ergeben, daß wohl die Mengen der abgesonderten Säfte von den Bestandteilen der Nahrung abhängig sind, aber nicht der Fermentgehalt derselben¹⁰. Auch berechnet ARRHENIUS aus den Ziffern von LONDON und seinen Schülern, daß die Gesamtmenge der abgesonderten Verdauungssäfte der Menge des Nahrungsmittels proportional sein soll¹¹.

In diesem Zusammenhang mögen auch Untersuchungen über das Auftreten von enzymähnlichen Stoffen im Blute nach subkutaner oder intravenöser (parenteraler) Zufuhr von gewissen Nährstoffen besprochen werden. Zuerst wies WEINLAND nach, daß nach parenteraler Einspritzung von Rohrzucker ein diesen Zucker spaltender Stoff im Serum auftrat¹². ABDERHALDEN und KAPFBERGER bestätigten und erweiterten diese Beobachtungen. Ähnlich wirkende Stoffe treten auch nach Injektion von Milchezucker und von Stärke auf¹³. RÖHMANN fand nach Einspritzung von Rohrzucker nur gelegentlich Invertin im Serum, aber außerdem noch ein Enzym, das Milchezucker zu bilden vermag. Neuerdings gibt ABDERHALDEN zu, daß Invertin nicht immer nach Einspritzung von Rohrzucker im Serum erscheint und E. O. FOLKMAR konnte überhaupt

¹ PAWLOW, Arbeit der Verdauungsdrüsen, Wiesbaden 1898, S. 51. ² Zeitschr. f. Biol. 38, 607 (1899); 40, 386 (1900). ³ Journ. of Physiol. 31, 98 (1904). ⁴ Journ. biol. Chem. 4, 501 (1908). ⁵ Compt. rend. soc. biol. 58, 701 (1905). ⁶ Journ. of Physiol. 34, 93 (1906). ⁷ Bioch. Zeitschr. 9, 1 (1908). ⁸ PFLÜGERS Arch. 127, 443 (1909). ⁹ Amer. Journ. of Physiol. 20, 81, 97 (1907); 21, 64, 69, 85, 95 (1908). ¹⁰ Zeitschr. f. physiol. Chem. 63, 366 (1910). ¹¹ Ebenda 63, 323 (1909); vgl. auch LONDON ebenda 65, 189ff. (1910). ¹² Zeitschr. f. Biol. 47, 279 (1905). ¹³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 69, 23 (1910).

kein Invertin nachweisen¹. Ferner haben ABDERHALDEN und seine Mitarbeiter gefunden, daß nach parenteraler Zufuhr von Eiweiß oder Pepton das Blutserum der Tiere die Fähigkeit erwirbt, Eiweißstoffe abzubauen, welches Vermögen beim Erhitzen auf 60—65° verloren geht². Zufuhr von Zucker oder Eiweißstoffen in sehr großen Mengen per os (Überfütterung) hatte den gleichen Erfolg wie die parenterale Einführung. ABDERHALDEN faßt die so erhaltenen wirksamen Stoffe als Enzyme auf; freilich bleibt dabei unentschieden, ob die zugeführten Substanzen die Neubildung von Enzymen veranlassen oder ob diese in bereits fertiger Form nur in das Blut transportiert werden.

Ausgehend von der Anschauung, daß zwar körpereigene aber jedoch blutfremde Stoffe in gleicher Weise wie vollständig fremdartige Proteinstoffe bewirken, daß Enzyme mobil gemacht werden, die einen Abbau der etwa ins Blut eingedrungenen Stoffe herbeiführen, hat ABDERHALDEN nach solchen Enzymen bei Schwangeren gesucht. Nach diesen Versuchen bewirkt Blutplasma oder Serum Schwangerer einen Abbau von zugesetztem Plazenta-eiweiß oder Plazentapepton, was am meisten durch Dialysieren des Plasma- bzw. Serum-substratgemisches und Nachweisen von Abbauprodukten im Dialysate dargetan wird. Für diesen Nachweis wird am besten Triketohydrindenhydrat (Ninhydrin) angewandt, das mit allen Verbindungen, die in α -Stellung eine NH_2 -Gruppe und mindestens ein Karboxyl besitzen, eine charakteristische Farbenreaktion geben soll. Das im Blute Schwangerer zirkulierende Enzym soll streng spezifischer Natur sein, indem dasselbe nur das Plazenta-eiweiß bzw. Pepton angreifen soll³. Der Nachweis der Schwangerschaftsenzyme scheint eine ziemlich große Übung in der Methodik vorauszusetzen und besonders soll das Präparieren des Plazenta-eiweißes mit Schwierigkeiten verbunden sein. Auch werden von verschiedenen Seiten Einwände gegen ABDERHALDENS Versuche und Schlußfolgerungen erhoben⁴, während andere Forscher die Ergebnisse bestätigen konnten⁵.

Wirkungsweise der Enzyme. Die Enzyme erleiden infolge der Reaktion keine wesentliche Veränderungen und eine verschwindend kleine Menge Enzym ist imstande, eine verhältnismäßig ungeheure Menge Substrat umzusetzen. Es können beispielsweise 1 Teil Saccharase 100 000 Teile Rohrzucker invertieren (O'SULLIVAN und TOMPSON)⁶ und 1 Teil Lab mehr als 400 000 Teile Kasein umsetzen (HAMMARSTEN)⁷. Aus diesen Gründen werden die Enzyme schon lange zu den katalytischen Substanzen gerechnet. Indessen finden die Enzymreaktionen immer in heterogenen Medien statt, indem einerseits die Enzyme als Kolloide auftreten und andererseits auch die Substrate in vielen Fällen zu den Kolloiden gehören (Stärke, Eiweißstoffe). Wie schon erwähnt, werden die enzymatischen Zersetzungen oft dadurch kompliziert, daß dieselben über mehrere Zwischenstufen zu den Endprodukten gelangen. Dazu kommt noch, daß, wie mehrere Umstände wahrscheinlich machen, die Enzyme vor ihrer Einwirkung auf die Substrate in irgendwelcher Weise mit denselben sich verbinden. Für eine solche Annahme spricht besonders die Tatsache, daß die Wirkung eines Enzyms von dem sterischen Bau des Substrats abhängig ist (S. 48) und ferner die Beobachtung, daß das Substrat gewisse Enzyme gegen schädliche Einflüsse (Hitze, Alkalien) zu schützen vermag⁸. Nach dieser Betrachtungsweise würde nur derjenige Teil des zugesetzten Enzyms, welcher mit dem Substrat kombiniert ist, wirksam sein. Bei der Beurteilung der Geschwindigkeit von Enzymreaktionen haben wir also folgendes zu berücksichtigen:

¹ ROEHMANN, *Bioch. Zeitschr.* **61**, 464 (1914); **72**, 26 (1915); ABDERHALDEN, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **90**, 388 (1914); FOLKMAR, *Bioch. Zeitschr.* **76**, 1 (1916). ² *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **61**, 200; **62**, 120, 243 (1909); **64**, 100, 423, 426, 427; **66**, 88; **69**, 23 (1910); **71**, 110, 367, 385 (1911). Vgl. auch **77**, 250 (1912). ³ ABDERHALDEN, *Abwehrfermente des tierischen Organismus*, Berlin 1913, 2. Aufl. wo auch die Literatur. ⁴ C. LANGE, *Bioch. Zeitschr.* **61**, 193 (1914); A. und A. PEIPER, *Deutsche med. Wochenschr.* 1914, 1467 und viele andere; über die Ninhydrinreaktion siehe ferner NEUBERG, *Bioch. Zeitschr.* **56**, 500 (1913). ⁵ z. B. F. PREGL, *Fermentforschung* **1**, 1 (1914); DE CRINIS ebenda **1**, 13 (1914). ⁶ *Journ. chem. Soc.* **57**, 926 (1890). ⁷ Vgl. MALYS *Jahresber.* **7**. ⁸ O'SULLIVAN und TOMPSON, *Journ. chem. Soc.* **57**, 926 (1890); BAYLISS und STARLING, *Journ. of Physiol.* **30**, 71 (1903); HEDIN ebenda **30**, 173 (1903); **32**, 474 (1905); TAYLOR, *Journ. of biol. Chem.* **2**, 90 (1906).

1. Die Geschwindigkeit, mit welcher das Enzym mit dem Substrat sich verbindet.
2. Das Resultat der Verteilung, d. h. wieviel von dem zugesetzten Enzym durch das Substrat gebunden wird, und
3. die Geschwindigkeit des durch das Enzym vermittelten chemischen Prozesses.

Mit Rücksicht auf 1 sei bemerkt, daß die Zeit, welche für die Bindung des Enzyms am Substrat gebraucht wird, mindestens in vielen Fällen im Vergleich mit der für die chemische Reaktion erforderliche Zeit vernachlässigt werden kann (vgl. S. 29). Dies trifft z. B. in solchen Fällen zu, wo der chemische Umsatz bei einem Überschuß an Substrat im Anfang des Prozesses während gleicher aufeinanderfolgender Zeitintervalle derselbe bleibt. Wenn die Bildung der Verbindung Enzym-Substrat eine merkliche Zeit in Anspruch nähme, würde die Menge dieser Verbindung offenbar mit der Zeit zunehmen und folglich auch der Umsatz des Substrates. Gleicher Umsatz für gleiche Zeiten im Anfang des Prozesses ist für mehrere Enzyme gefunden worden, z. B. invertierende Enzyme¹, Diastase², Trypsin mit Kasein als Substrat³.

Die Frage (2) nach der Verteilung des Enzyms zwischen verschiedenen Phasen läßt sich an dieser Stelle nur schwer behandeln. Wir werden dieselbe etwas berühren, nachdem wir die Geschwindigkeit der eigentlichen chemischen Reaktion behandelt haben (S. 45).

In bezug auf die chemische Reaktion gestaltet sich der Verlauf wahrscheinlich verschieden je nach der Art der Verbindung zwischen Substrat und Enzym. Einmal läßt sich denken, daß das Enzym mit dem Substrat derart sich verbindet, daß beide eine homogene Phase bilden und das eine gleichsam als Lösungsmittel für das andere dient (vgl. S. 22). In diesem Falle findet die durch das Enzym vermittelte chemische Reaktion in einem homogenen Medium statt. Zweitens kann man die Verbindung Substrat-Enzym als eine Adsorptionsverbindung sich denken (vgl. S. 22), in welchem Falle die Verbindung keine homogene Phase bildet, und die Reaktion von einer in homogenem Systeme stattfindenden mehr oder weniger sich unterscheiden wird. Mit Rücksicht hierauf ist es von großem Interesse zu untersuchen, ob die für enzymatische Reaktionen gefundenen Tatsachen mit katalytischen Reaktionen in homogenem Medium übereinstimmen.

Für letztere wurden oben (S. 26 ff.) folgende Gesetzmäßigkeiten gefunden:

1. Bei konstant gehaltener Katalysatormenge ist die Reaktionsgeschwindigkeit in jedem Augenblicke der vorhandenen Konzentration des sich umsetzenden Stoffes proportional, was dadurch bewiesen wurde, daß der Geschwindigkeitskoeffizient in demselben Versuch nach verschiedenen Zeiten konstant gefunden wurde.

2. Der Geschwindigkeitskoeffizient, oder die Reaktionsgeschwindigkeit bei konstant gehaltener Substrationskonzentration, ist der Katalysatormenge proportional.

Das erste Gesetz ist für gewisse Enzyme für den Fall bewiesen, daß ein Überschuß an Enzym vorhanden ist und die Enzymmenge aus dem Grunde als konstant angesehen werden kann, nämlich für Saccharase⁴, Laktase⁵ und Trypsin⁶. Es wurde nämlich der Umsatz in einer gewissen Zeit der Substratmenge proportional gefunden. In anderen Fällen wird der Nachweis der Gültigkeit des Gesetzes in verschiedener Weise erschwert. Einmal kann während eines Versuches ein Teil des Enzyms entweder zerstört oder in anderer Weise (Bindung an die Produkte) außer Wirkung gesetzt werden; dann können entgegengesetzte Reaktionen stattfinden (S. 46 ff.), und schließlich genügen in vielen

¹ O'SULLIVAN und TOMPSON, Journ. chem. Soc. 57, 926 (1890); DUCLEAU, *Traité de microbiologie* II, S. 137; A. J. BROWN, *Trans. chem. Soc.* 81, 373, 1902; ARMSTRONG, *Proc. roy. Soc.* 73, 500 (1904); HUDSON, *Journ. amer. chem. Soc.* 30, 1160, 1564 (1908). ² H. BROWN und GLINDINNING, *Proc. chem. Soc.* 18, 43 (1902). ³ HEDIN, *Journ. of Physiol.* 32, 471 (1905). ⁴ A. J. BROWN, *Proc. chem. Soc.* 18, 14 (1902). ⁵ ARMSTRONG, *Proc. roy. Soc.* 73, 500 (1904). ⁶ HEDIN, *Journ. of Physiol.* 32, 475 (1905).

Fällen unsere analytischen Hilfsmittel nicht, um für verschiedene Umsätze vergleichbare Zahlen zu erhalten, zumal die Reaktion in vielen Fällen stufenweise verläuft oder mehrere Reaktionen gleichzeitig stattfinden können¹. In einigen Fällen mit besonders einfachem Reaktionsverlauf hat man zu Anfang, solange die Menge der Reaktionsprodukte gering und die wirksame Enzymmenge unverändert ist, konstante Werte für den Geschwindigkeitskoeffizienten nach der Formel $k = \frac{1}{t} \cdot \log \frac{C}{C-x}$ (S. 27) bekommen².

Neuerdings hat indessen HUDSON mit Rohrzucker und Saccharase bei schwach saurer Reaktion konstante k-Werte für den ganzen Inversionsprozeß gefunden unter der Voraussetzung, daß die Anfangskonzentration des Rohrzuckers unter 0,1 normal lag³. Daß frühere Forscher abweichende Ergebnisse erhielten⁴, liegt nach HUDSON zum Teil daran, daß die Mutarotation des gebildeten Traubenzuckers bei deren Versuchen nicht aufgehoben wurde vor der polarimetrischen Bestimmung der Größe der Inversion. Bei der Spaltung von Salizin durch Emulsin bekamen HUDSON und PAINE auch konstante k-Werte für den ganzen Verlauf⁵.

Das zweite Gesetz für katalytische Reaktionen, welches wir so formulierten, daß bei konstant gehaltener Substratmenge die Reaktionsgeschwindigkeit der Enzymmenge proportional ist, hat sich zunächst für einige Fälle bewährt, wo das Substrat in Überschuß (also praktisch konstanter Menge) vorhanden ist (Kefirlaktase⁶, Trypsin mit Kasein als Substrat⁷). In gewissen monomolekular verlaufenden Enzymreaktionen wurde der Geschwindigkeitskoeffizient in einigen Fällen der Enzymmenge proportional gefunden (Katalase aus Blut⁸, Erepsin mit Glyzylglyzin als Substrat⁹, Pankreas-Lipase¹⁰), in anderen nicht (Katalase aus *Boletus scaber*¹¹, Lipase aus Schweinefett¹¹). Es hat sich für mehrere enzymatische Reaktionen herausgestellt, daß bei gleicher Substratmenge der gleiche Umsatz erhalten wird, wenn die Zeiten der Einwirkung den zugegebenen Enzymmengen umgekehrt proportional variiert werden. Ist p die Enzymmenge und t die Zeit der Einwirkung, ist also der Umsatz derselbe in allen Proben, die für p · t die gleiche Zahl ergeben. Diese Regel wurde für folgende Enzyme gültig gefunden: Saccharase (O'SULLIVAN und TOMPSON sowie HUDSON)¹², Pepsin (SRÖQVIST)¹³, Lab (besonders FULD)¹⁴, peptonspaltende Enzyme (VERNON)¹⁵, Fibrinfermente von Schlangengiften (MARTIN)¹⁶, Trypsin (HEDIN)¹⁷, Pepsin, Lab, Trypsin, Pyozyaneusprotease (MADSEN)¹⁸. Bei der Einwirkung des Trypsins auf Kasein hat sich dieses Gesetz für verschiedene Stadien der Reaktion als gültig erwiesen¹⁷. Dies bedeutet, daß der Verlauf der ganzen Reaktion derselbe bleibt bei verschiedenen Enzymmengen, nur daß die Zeiten gleichen Umsatzes sich umgekehrt wie die Enzymmengen verhalten. Wie HEDIN des näheren dargelegt hat, bedeutet dies wiederum, daß die Geschwindigkeitskoeffizienten den Enzymmengen proportional sind, wie das zweite der obigen Gesetze verlangt¹⁹. Wenn wir von der oben gemachten Annahme ausgehen, daß

¹ HEDIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 57, 468 (1908). ² SENTER, Zeitschr. f. physikal. Chem. 44, 257 (1903); ISSAJEW ebenda 42, 102; 44, 546; EULER, HOFMEISTERS Beiträge 7, 1 (1906); DIETZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 52, 301 (1907); TAYLOR, Journ. of biol. Chem. 2, 93 (1906); NICLOUX, Compt. rend. soc. biol. 56, 840 (1904); RONA, Bioch. Zeitschr. 33, 413 (1911); 39, 21 (1912); EULER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 51, 213 (1907). ³ Journ. amer. chem. Soc. 30, 1160, 1564 (1908). ⁴ Vgl. z. B. HENRI, Zeitschr. f. physikal. Chem. 39, 194 (1901), auch A. J. BROWN, Trans. chem. Soc. 81, 373 (1902). ⁵ Journ. amer. chem. soc. 31, 1242 (1909). ⁶ ARMSTRONG, Proc. roy. Soc. 73, 500 (1904). ⁷ HEDIN, Journ. of Physiol. 32, 471 (1905). ⁸ SENTER, Zeitschr. f. physikal. Chem. 44, 257 (1903). ⁹ EULER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 51, 213 (1907). ¹⁰ KASTLE und LOEFENHART, Amer. chem. Journ. 24, 491 (1900). ¹¹ EULER, HOFMEISTERS Beiträge 7, 1 (1906). ¹² Trans. chem. soc. 57, 926 (1890); Journ. amer. chem. soc. 30, 1160, 1564 (1908). ¹³ Skand. Arch. f. Physiol. 5, 358 (1895). ¹⁴ HOFMEISTERS Beiträge 2, 169 (1902). ¹⁵ Journ. of Physiol. 30, 334 (1903). ¹⁶ Ebenda 32, 207 (1905). ¹⁷ Ebenda 32, 468 (1905); 34, 370 (1906). ¹⁸ ARRHENIUS, Immunochemie, Leipzig 1907, S. 46 ff. ¹⁹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 57, 468 (1908); 64, 82 (1909).

nur der mit dem Substrat verbundene Teil des Enzyms wirksam ist, so folgt aus der Proportionalität zwischen Geschwindigkeitskoeffizient und Enzymmenge, daß der gleiche Bruchteil der am Anfang zugesetzten Enzymmengen bei demselben Umsatz mit dem Substrat verbunden ist, oder daß die Verteilung des Enzyms von deren Menge unabhängig dieselbe bleibt. Dieses Gesetz wird oft angewandt, um das Verhältnis zwischen verschiedenen Enzymmengen zu bestimmen, da bei gleichem Umsatz die Enzymmengen umgekehrt wie die Zeiten der Einwirkung sich verhalten.

Mehrere Forscher nehmen an, daß das Verhältnis zwischen der freien und der am Substrat gebundenen Enzymmenge durch das Massenwirkungsgesetz geregelt wird und daß folglich die Reaktion, bei welcher die Verbindung entsteht, sich wie eine reversible Reaktion in einem homogenen Medium verhält. Beim Gleichgewicht haben wir also nach dieser Ansicht

$$(\text{Freies Enzym}) \times (\text{Freies Substrat}) = K \times (\text{Verbindung Enzym-Substrat}),$$

wo die eingeklammerten Substanzen in molekulären Konzentrationen in Rechnung genommen werden und K die Gleichgewichtskonstante oder Dissoziationskonstante bedeutet. Wird die ganze Enzymmenge = a gesetzt und die ganze Substratmenge = b und ist die mit dem Substrat verbundene Enzymmenge = x , so wird, wenn in der Enzym-Substrat-Verbindung ein Molekül Substrat auf einem Molekül Enzym eingeht, die obige Gleichung

$$(a - x)(b - x) = K \cdot x \dots \dots \dots (1)$$

Ist nun in diesem Falle das eben besprochene Gesetz gültig, nach welchem mit der gleichen Substratmenge und verschiedenen Enzymmengen der gleiche Umsatz erhalten wird, wenn die Zeiten der Einwirkung den Enzymmengen umgekehrt proportional variiert werden, so ist, wenn die Enzymmenge $n \cdot a$ zugesetzt wird, die mit dem Substrat verbundene Menge $n \cdot x$ und die Gleichung (1) nimmt folgende Form an

$$(n \cdot a - n \cdot x)(b - n \cdot x) = K \cdot n \cdot x \dots \dots \dots (2)$$

Wird (2) mit (1) dividiert, bekommt man

$$n = 1.$$

Nur für einen gegebenen Enzymwert können also die beiden Gesetze — das Massenwirkungsgesetz und das Enzym-Zeit-Gesetz — zugleich gültig sein. Für die Saccharase, wo das Enzym-Zeit-Gesetz sich weitgehend bestätigt hat, kann also das Verhältnis zwischen dem freien und dem am Substrat gebundenen Enzym nicht bei verschiedenen Enzymmengen durch das Massenwirkungsgesetz geregelt werden.

In die obige Formel (1) setzt MICHAELIS anstatt $b - x$ einfach b ein, „da ja von der Saccharose immer nur ein verschwindend kleiner Teil von dem Ferment in Beschlag gelegt ist“. Diese Abänderung dürfte aber nur bei sehr großen Substratmengen zulässig sein. Bei geringen Substratmengen ist wahrscheinlich die ganze Substratmenge mit dem Enzym verbunden, da der Umsatz der Substratmenge proportional ist. Indessen paßt die abgeänderte Formel wie ersichtlich auch für verschiedene Enzymmengen¹.

Bei der Bestimmung von Enzymmengen spielt die sog. SCHÜTZSCHE Regel eine gewisse Rolle. In ihrer neuesten Form besagt dieselbe, daß der Umsatz der Quadratwurzel aus der Enzymmenge und der Zeit proportional ist oder Umsatz = $k \cdot \sqrt{p} \cdot t$, wo k eine Konstante, p die Enzymmenge und t die Zeit der Einwirkung bedeutet. Dieselbe wurde zuerst von E. SCHÜTZ für das Pepsin aufgestellt, und zwar in der Form Umsatz = $k \sqrt{p}$, da die Zeit (t) konstant gehalten wurde². Die Form Umsatz = $k \sqrt{p \cdot t}$ wurde ihr von E. SCHÜTZ und HUPPERT gegeben³. Nach PAWLOW soll die Regel sich auch für die Trypsinverdauung bewähren⁴. Sie ist auch für die Wirkung von Magen- und Pankreas-Lipase bestätigt worden⁵. Nach ARRHENIUS läßt die Gültigkeit der Regel unter der Annahme sich erklären, daß das Enzym mit den Reaktionsprodukten sich verbindet, so daß die aktive Masse des Enzyms der Menge der Reaktionsprodukte umgekehrt proportional sich ändert⁶.

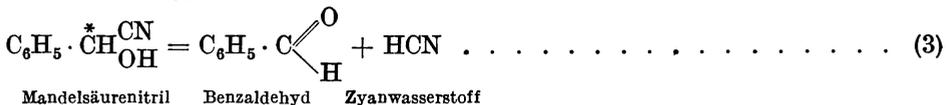
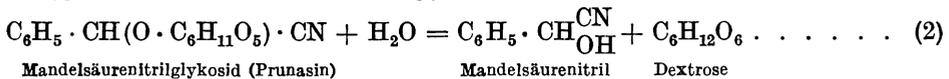
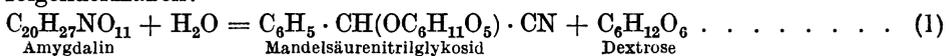
¹ Bioch. Zeitschr. 49, 333 und zwar 343 (1913). ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 9, 577 (1895). ³ PFLÜGERS Arch. 80, 470 (1900). ⁴ Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden 1898, S. 33. ⁵ STADE, HOFMEISTERS Beiträge 3, 318 (1903); ENGEL ebenda 7, 77 (1906). Vgl. FROMME ebenda 7, 51 (1906). ⁶ Immunochemie 1907, S. 43.

Reversibilität der Enzymreaktionen und enzymatische Synthesen. Viele katalytische Prozesse haben als reversibel sich erwiesen, d. h. der gleiche Katalysator kann die Reaktion in verschiedener Richtung beeinflussen je nach der Konzentration der vorhandenen Substanzen. Bisher war nur von enzymatischen Spaltungen die Rede; nach dem Gesagten läßt sich aber erwarten, daß auch synthetische Prozesse durch die Enzyme vermittelt werden können.

Das erste Beispiel einer solchen Reaktion wurde von CROFT-HILL erbracht. Derselbe behandelte eine 40%ige Traubenzuckerlösung mit Maltase bei 30° während einer sehr langen Zeit und schloß aus der dabei stattgehabten Veränderung des Drehungs- und Reduktionsvermögens, daß etwas Maltose aus dem Traubenzucker gebildet worden war¹. Indessen konnte bald darauf EMMERLING konstatieren, daß es nicht um die Synthese von Maltose, sondern um die von einem isomeren Kohlehydrat, Isomaltose sich handelte, das nicht durch Maltase gespalten wird². Nach F. ARMSTRONG soll Emulsin Isomaltose spalten, aber nicht Maltose, dafür aber aus Traubenzucker Maltose synthetisieren können³. Eine ähnliche Reaktion hatten schon vorher E. FISCHER und ARMSTRONG nachgewiesen, indem Kefirlaktase aus Galaktose und Dextrose nicht Laktose, sondern Isolaktose aufbaut⁴. Nach CREMER besitzt Hefepreßsaft das Vermögen, aus Traubenzucker oder Fruchtzucker Glykogen zu bilden⁵.

A. DANILEWSKI soll zuerst beobachtet haben, daß konzentrierte Lösungen peptischer Spaltungsprodukte von Proteinstoffen unter dem Einfluß von Lab eine unlösliche Substanz abscheiden. Das Phänomen ist seitdem von verschiedenen Forschern beobachtet worden, und der Niederschlag ist von SAWJALOW⁶ Plastein, von LAWROW⁷ Koagulose genannt worden. Das Phänomen wird auch mit anderen proteolytischen Enzymen erhalten⁸. Die Plasteine sind von verschiedenen Forschern als synthetisch gebildetes Eiweiß betrachtet worden. Die besten Beweise für eine solche Ansicht sind von HENRIQUES und GJALDBÄCK geliefert worden. Dieselben wiesen mit der Formoltitrierungsmethode (Kapitel 2) nach, daß der formoltitrierbare Stickstoff bei der Reaktion abnimmt; ferner fanden sie, daß der mit Gerbsäure fällbare Stickstoff bei der Plasteinbildung vermehrt wird. In einer späteren Arbeit teilen dieselben Autoren mit, daß peptische Spaltungsprodukte des Eiweißes unter dem Einfluß von Pepsin-Salzsäure in konzentrierter Lösung Plasteinbildung zeigen, in verdünnter dagegen weiter gespalten werden, aus welchem Befunde sie folgern, daß der Prozeß reversibel verläuft. Sogar Eiweiß, das durch Säure oder Alkali zum Teil aufgespalten ist, soll mit Pepsin-Salzsäure Plasteinbildung zeigen⁹.

Das Verhalten des Amygdalins und seiner Spaltungsprodukte zu Enzymen verdient besonders besprochen zu werden. Die Spaltung geschieht stufenweise folgendermaßen:



¹ Journ. chem. Soc. 73, 634 (1898). ² Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 34, 600 und 2207 (1901). ³ Proc. roy. Soc. (Ser. B.) 76, 592 (1905). ⁴ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 35, 3151 (1902). ⁵ Ebenda 32, 2062 (1899). ⁶ Zeitschr. f. physiol. Chem. 54, 119 (1907). ⁷ Ebenda 51, 1; 53, 1 (1907); 56, 343 (1908); 60, 520 (1909). ⁸ KURAJEFF, HOFMEISTERS Beiträge 4, 476 (1904); NÜRNBERG, Ebenda 4, 543 (1904). ⁹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 71, 485 (1911); 81, 439 (1912).

Der ganze Verlauf bis zur Bildung der Endprodukte Zucker, Benzaldehyd und Zyanwasserstoff findet unter dem Einfluß von Emulsin aus Mandeln statt. Der Teilprozeß 1 geschieht gesondert unter dem Einfluß von Hefe (FISCHER)¹, und das dabei wirksame Enzym wird Amygdalase genannt, die Prozesse 2 und 3 unter dem Einfluß von Prunase aus den Blättern von Prunaceen². Von den drei oben angegebenen Teilreaktionen sind 1 und 3 mit Hilfe von Enzymen rückgängig geleitet worden und zwar 1 unter Benutzung von Hefe (EMMERLING)³ und 3 mit Emulsin (ROSENTHALER)⁴. Im letzteren Falle verlief die Reaktion asymmetrisch, indem vorzugsweise die d-Form des Mandelsäurenitrils gebildet wurde. Das asymmetrische C-Atom ist in der Reaktionsformel markiert. Nach ROSENTHALER soll die Asymmetrie der Mandelsäurenitrilspaltung sowie die der Mandelsäurenitrilsynthese durch verschiedene Bestandteile des Emulsins herbeigeführt werden⁵. Mit Rücksicht auf die Ansichten über den Bau und die Wirkungsart der Enzyme ist es von erheblichem Interesse, daß es BREDIG und FISKE gelungen ist, mit Hilfe von optisch aktiven Katalysatoren aus Benzaldehyd und Zyanwasserstoff die zwei optischen Antipoden des Mandelsäurenitrils herzustellen. Neben der Racemform wurde unter Benutzung von Chinin als Katalysator das rechtsdrehende und unter Benutzung des (mit Chinin isomeren aber im Drehungsvermögen entgegengesetzten) Chinidins das linksdrehende Nitril gebildet⁶. Dies deutet darauf hin, daß möglicherweise auch die Enzyme einen asymmetrischen Bau besitzen. Die synthetische Bildung von Glykosiden mit Hilfe von Emulsin ist auch von VAN'T HOFF erzielt worden⁷.

Eine unzweifelhafte Synthese ist für Fett und andere esterartigen Verbindungen der Fettsäuren bekannt. Zunächst wiesen KASTLE und LOEVENHART die Bildung von Äthylbutyrat aus Äthylalkohol und Buttersäure unter Einfluß von einem Pankreasenzym nach⁸. In analoger Weise erhielt HANRIOT aus Buttersäure und Glycerin mit Blutserum Monobutyryn⁹. Ebenso gelang es POTTEVIN mittelst eines Pankreasenzymes Ölsäure und Glycerin bei Abwesenheit von Wasser in Mono- und Triolein umzuwandeln, sowie Ölsäureester mit einatomigen Alkoholen zu erhalten¹⁰. Die synthetische Wirkung von Pankreas ist eingehend von DIETZ studiert worden¹¹.

Das von ihm angewandte Enzym war in Wasser unlöslich, und dessen Wirkung wurde mit i-Amylalkohol und n-Buttersäure oder dem entsprechenden Ester geprüft. Zunächst wurde festgestellt, daß die Reaktion auf der unlöslichen Phase (Enzym) stattfand. Aus der Reaktionsformel Alkohol + Säure \rightleftharpoons Ester + Wasser ergibt sich, wenn die molekularen Konzentrationen von Alkohol, Säure, Ester und Wasser mit C_A , C_S , C_E , C_W bezeichnet werden, die Reaktionsgeschwindigkeit der Esterbildung für ein homogenes System $\frac{dx}{dt} = k_1 \cdot C_A \cdot C_S - k_2 \cdot C_E \cdot C_W$ (S. 26 ff), welche Gleichung, da Alkohol und Wasser in Überschuß vorhanden waren und ihre Konzentrationen also als Konstante betrachtet und in den Konstanten k_1 und k_2 einbegriffen werden können, sich vereinfacht zu $\frac{dx}{dt} = k_1 \cdot C_S - k_2 \cdot C_E$. Beim Gleichgewicht haben wir also $k_1 C_S = k_2 C_E$ oder $\frac{k_1}{k_2} = \frac{C_E}{C_S} = K$ (S. 27). Es stellte sich heraus, daß dasselbe Gleichgewicht erreicht wird, gleichgültig, ob man von Alkohol + Säure oder von Ester + H_2O ausgeht. Ferner ist das Gleichgewicht von der Vorgesichte sowie von der Menge des Enzyms unabhängig.

Beim Vergleichen der Gleichgewichtskonstanten (K), die mit verschiedenen Mengen Ester oder Säure erhalten wurden, zeigte es sich, daß man in die obigen Gleichungen $\sqrt{C_E}$ anstatt C_E einführen mußte, um für K konstante Werte zu erhalten. Bei der Esterverseifung wird also die Reaktionsgeschwindigkeit nicht C_E , sondern $\sqrt{C_E}$ proportional. Dies liegt nach

¹ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 28, 1508 (1896). ² H. E. ARMSTRONG, E. F. ARMSTRONG und HORTON, Proc. roy. Soc. 85, 359, 363, 370 (1912). ³ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 34, 3810 (1901). ⁴ Bioch. Zeitschr. 14, 238 (1908). ⁵ Bioch. Zeitschr. 17, 257 (1909); 50, 486 (1913); 128, 606 (1922). ⁶ Ebenda 46, 7 (1912). ⁷ Sitzungsber. preuß. Akad. Wiss. 1909, S. 1065; 1910, S. 963. ⁸ Amer. chem. Journ. 24, 491 (1900). ⁹ Compt. rend. 132, 212 (1901). ¹⁰ Compt. rend. 136, 1152; 138, 378 (1903); Ann. Inst. Past. 20, 901, 1906. ¹¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 52, 279 (1907).

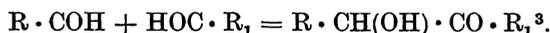
DIETZ daran, daß das System ein heterogenes ist und daß nur der Teil des Esters, der durch die feste Phase (Enzym) adsorbiert wird, in der Reaktion teilnimmt. Die Geschwindigkeitskonstante der Esterbildung erwies sich der Enzymmenge proportional.

Nach dem oben (S. 28) Gesagten muß das Gleichgewicht bei einer reversiblen Reaktion von der Natur des Katalysators unabhängig sein. Dies war bei DIETZS Versuchen nicht der Fall. Mit Pikrinsäure als Katalysator wurde ein anderes Gleichgewicht erhalten als mit dem Pankreasenzym. Mit der Säure als Katalysator war das Gleichgewicht nach der Esterseite verschoben. Dies ist vorderhand nicht zu erklären, dürfte aber wohl daran liegen, daß das System in dem einen Fall homogen und in dem anderen heterogen war.

Ähnliche Beobachtungen, daß der enzymatische Endzustand ein anderer sein kann als der stabile Endzustand desselben Systems, hat schon vorher TAMMANN gemacht¹, aber dabei hat es sich meistens um sog. falsche Gleichgewichte gehandelt, die z. B. durch Zugabe von mehr Enzym sich ändern, indem die Spaltung weitergeht. Solche falsche Gleichgewichte liegen meistens daran, daß das Enzym entweder zerstört oder in anderer Weise außer Wirkung gesetzt wird.

Zu den enzymatischen Estersynthesen ist auch die zuerst von HARDEN und YOUNG beobachtete Bildung von Kohlehydratphosphorsäureester in gärenden Zuckerlösungen bei Gegenwart von löslichem Phosphat zu rechnen². Siehe das Nähere hierüber in Kapitel 3.

Es ergibt sich somit, daß enzymatische Synthesen wohl bekannt sind. Hieraus folgt aber nicht ohne weiteres, daß die fraglichen Enzymreaktionen als reversibel zu betrachten sind. In gewissen Fällen wird nämlich bei der Synthese eine andere Substanz gebildet als diejenige, welche dasselbe Enzym zu spalten vermag; in anderen Fällen werden die entgegengesetzten Richtungen einer Reaktion nachweisbar durch verschiedene Bestandteile derselben Enzymlösung vermittelt. Die Spaltung des Rohrzuckers unter der Einwirkung der Hefe-Saccharase verläuft vollständig bis zu den Endprodukten, und dieses Enzym scheint deshalb kein synthetisches Vermögen zu besitzen. Andererseits ist es neuerdings NEUBERG gelungen, in Hefe ein Enzym nachzuweisen, das nur synthetische Wirkung zeigt. Das Enzym wird Karbolignase genannt und vermag gewisse Aldehyde nach folgender Formel zu verketten:



Spezifizität der Enzymwirkung. Daß ein grober Unterschied in bezug auf die Wirkung der Enzyme existiert in dem Sinne, daß verschiedene Enzymgruppen nur auf bestimmte Körperklassen (Proteinstoffe, Kohlehydrate, Fett) einwirken, ist schon lange bekannt. Dann existieren aber Differenzen in der Weise, daß ungleiche Enzyme derselben Gruppe verschiedene Vertreter derselben Körperklasse beeinflussen (z. B. Maltase, Laktase, Saccharase). Schließlich kann es auch eintreffen, daß ein Enzym die eine von zwei optischen Antipoden angreift und die andere entweder nicht zu beeinflussen vermag oder nur in geringerem Grade. Daß optische Antipoden im Organismus verschieden leicht verbrannt werden können, war schon bekannt, als es E. FISCHER gelang nachzuweisen, zunächst daß von den vielen bekannten Aldohexosen nur drei, d-Glukose, d-Mannose und d-Galaktose und von den Ketoheptosen nur eine, d-Fruktose vergärbare sind, und dann, daß synthetisch hergestellte, wahrscheinlich stereoisomere Glykoside sich zu Enzymen verschieden verhalten. So wird von zwei isomeren Methyl-d-Glykosiden das eine (α -) nur durch Hefe und das andere (β -) nur durch Emulsin angegriffen, während die entsprechenden Methyl-l-Glykoside durch keines von diesen Enzymen gespalten werden. In der gleichen Weise verhalten sich die entsprechenden, aus Galaktose erhaltenen Glykoside⁴. Über das Verhalten von Amygdalin zu verschiedenen Enzymen siehe S. 46ff. Im Anschluß an diese Beobachtungen sprach FISCHER die Theorie aus, daß für die Wirkung eines Enzyms

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 16, 271 (1892). ² Proc. roy. Soc. B, 1908, 80, 209. ³ Bioch. Zeitschr. 115, 282; 121, 311 (1921); 127, 327; 128, 608, 610 (1922). ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 26, 60 (1898). (Zusammenfassung von FISCHERS Arbeiten.)

eine gewisse Übereinstimmung des sterischen Baus von Enzym und Substrat vorhanden sein muß; das Enzym muß für das Substrat passen etwa wie ein Schlüssel zum Schloß.

Dann kamen ähnliche Beobachtungen von DAKIN, welcher fand, daß racemische Mandelsäureester bei unvollständiger Hydrolyse durch Leberpreßsaft eine stark rechtsdrehende Säure liefern, während die zurückbleibenden Ester linksdrehend sind. Der rechtsdrehende Ester war also schneller hydrolysiert worden als der linksdrehende¹. Schließlich sind die Untersuchungen von E. FISCHER und ABDERHALDEN über die Spaltung von Polypeptiden durch Pankreassaft zu erwähnen. Aus einem reichhaltigen Material wird der Schluß gezogen, daß diejenigen Polypeptide, welche ausschließlich aus den in der Natur vorkommenden optischen Formen der Aminosäuren bestehen, hydrolysiert werden, andere nicht; kommt in einer racemischen Form neben einem aus natürlichen Aminosäuren bestehenden Polypeptid auch ein anderes vor, so wird nur das erstere hydrolysiert. Außerdem sind aber auch andere Faktoren von Belang. So wird l-Leuzyl-glyzin nicht hydrolysiert, obwohl beide Bestandteile in der Natur vorkommen. Auch die Molekulargröße scheint von Bedeutung zu sein, indem Mono-, Di- und Triglyzylglyzin keine Änderung erleiden, aber Tetraglyzylglyzin gespalten wird. Das Erepsin soll alle Polypeptide spalten, welche aus in der Natur vorkommenden Aminosäuren aufgebaut sind².

Wenn man also mehrere Fälle kennt, wo die Spezifität der Enzymwirkung sehr weit getrieben ist, so scheint es andererseits aus neuerdings von WILLSTÄTER und seinen Mitarbeitern ausgeführten Untersuchungen hervorzugehen, daß dasselbe Enzym gelegentlich auf verschiedene Substrate, welche gewisse Bestandteile gemeinsam haben, einwirken kann. Dies wurde dadurch wahrscheinlich gemacht, daß die sog. Zeitwertquotienten (das Verhältnis zwischen den für die Aufspaltung gegebener Mengen von zwei verschiedenen Substraten nötigen Zeiten) für verschiedene Enzympräparate gleich gefunden wurden. In der Weise wurde gefunden, daß die Aufspaltung von β -Phenylglukosid, Salizin und Helizin unter der Einwirkung von Emulsin durch denselben Bestandteil des Emulsins bewerkstelligt wird, während andere Wirkungen des Emulsins, z. B. die Aufspaltung von Amygdalin und von Arbutin durch andere Bestandteile des Enzymgemenges herbeigeführt werden³.

Hemmung der Enzymwirkung. Es wurden bereits mehrere Gründe für die Ansicht dargelegt, daß die hydrolysierenden Enzyme nur wirken können, nachdem sie mit dem Substrat sich verbunden haben. Hieraus folgt, daß diejenigen Stoffe, welche das Zustandekommen einer solchen Verbindung verhindern, auch die Enzymwirkung zu hemmen imstande sind. Aus dem Grunde wird die Enzymwirkung durch gewisse Substanzen gehemmt, welche die Enzyme adsorbieren (S. 22). Über die Hemmung der Wirkung von Trypsin auf Kasein und von Lab auf Milch durch Kohle hat HEDIN Versuche angestellt, aus welchen hervorgeht, daß die Hemmung beträchtlicher wird, wenn man Pulver und Enzym aufeinander einwirken läßt vor der Zugabe des Substrates, als wenn dieses vom Anfang ab zugegen ist⁴. Dieses Reihenfolgephänomen beweist, daß der Adsorptionsprozeß nur sehr schwer reversibel ist oder daß das Enzym gewissermaßen an der Kohle verfestigt wird. Daß das Substrat die Bildung der Adsorptionsverbindung beeinträchtigt, liegt daran, daß auch das Substrat durch die Kohle adsorbiert wird. Eine geringe Menge des bereits adsorbierten Enzyms kann sogar nachträglich durch andere adsorbierbare Substanzen von der Kohle verdrängt und somit wieder wirksam werden. Da verschiedene Substrate in

¹ Journ. of Physiol. **30**, 253 (1903); **32**, 199 (1905). ² Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 52 (1905); **51**, 264, 294 (1907). ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. **121**, 183 (1922). ⁴ Bioch. Journ. **1**, 484; **2**, 81 (1906); Zeitschr. f. physiol. Chem. **50**, 497 (1907); **60**, 364; **63**, 143 (1909). Vgl. auch JAHNSON-BLOHM ebenda **82**, 178 (1912).

ungleichem Maße durch Kohle adsorbiert werden, gestaltet sich auch die Hemmung in entsprechendem Grade verschieden.

Es läßt sich wohl auch denken, daß auch das adsorbierte Enzym noch wirksam sein könnte, und nach HOFMEISTER soll die Wirkung von Pankreas-Lipase in der Weise begünstigt werden können, daß Enzym und Substrat an einer Substanz zugleich adsorbiert und somit gleichsam einander näher gebracht werden¹.

Die Wirkung mehrerer Enzyme wird durch normales Serum gehemmt. Dies wurde zuerst von HAMMARSTEN und RÖDÉN für die Labwirkung beobachtet². Außerdem hemmen gewisse Bestandteile des Serums sowie auch andere eiweißhaltige Flüssigkeiten, und in mehreren solchen Fällen ist das Reihenfolgephänomen vorhanden. Überhaupt stimmt die Hemmung durch Kohle mit dieser Hemmung in mehreren Beziehungen überein, was HEDIN zu der Annahme veranlaßt hat, daß die Hemmung in beiden Fällen durch eine kolloide Reaktion (Adsorption) zwischen dem Enzym und einer festen bzw. kolloiden Phase zustande kommt³. Mit dieser Annahme stimmt vor allem die Tatsache überein, daß die während der Einwirkung der hemmenden Substanz auf das Enzym anwesende Menge Wasser für den schließlichen Betrag der Hemmung ohne belang ist. Eine solche Hemmung durch normales Serum bzw. eiweißhaltige Flüssigkeiten ist in folgenden Fällen beobachtet worden: Hemmung der Trypsinverdauung von Kasein durch natives Serumalbumin⁴, der Labwirkung durch neutrales Serum und durch Eierklar⁵. Die Hemmung durch normales Serum bzw. Serumalbumin hat in den untersuchten Fällen als nicht art-spezifisch sich gezeigt, d. h. ein gegebenes Enzym wird in etwa dem gleichen Umfang gehemmt, gleichgültig aus welchem Tierspezies es hergestellt wurde.

Art-spezifische Hemmung ist dagegen in folgenden Fällen beobachtet worden:

1. Durch Immunisierung (siehe S. 52) erhaltene Antienzyme hemmen in den untersuchten Fällen nur oder vorzugsweise das bei der Immunisierung angewandte Enzym. HILDEBRANDT erzeugte als erster ein Antienzym nämlich gegen Emulsin⁶; in der gleichen Weise erhielt MORGENROTH ein Antilab im Ziegenserum⁷; BORDET und GENGOU immunisierten gegen Fibrinferment⁸, SACHS gegen Pepsin⁹, SCHÜTZE sowie BERTARELLI gegen verschiedene pflanzliche Lipasen¹⁰, SCHÜTZE gegen Laktase¹¹, PRETI sowie SCHÜTZE und BRAUN gegen Diastase¹², K. MEYER gegen die Proteasen des *Bacillus prodigiosus* und *Bacillus pyocyaneus*¹³.

2. Von HEDIN nachgewiesene Hemmungskörper der Labenzyme, welche durch Behandlung einer neutralen Infusion der Magenschleimhaut mit schwachem Ammoniak und Neutralisieren erhalten wurden, hemmen nur oder vorzugsweise das arteigene Enzym¹⁴ (Kapitel 9). Auch in diesem Falle ist das Reihenfolgephänomen vorhanden.

Die meisten der im Serum enthaltenen hemmenden Substanzen verlieren bei genügendem Erhitzen ihr Hemmungsvermögen. Dies geschieht auch in gewissen Fällen bei der Behandlung mit Säure. So verliert normales Pferdeserum sowie Eierklar beim Behandeln mit sehr schwacher Salzsäure ihre Fähigkeit, die Labwirkung zu hemmen und aus dem Grunde wird durch Serum oder Eierklar bereits inaktiviertes Lab mit Hilfe von Salzsäure wieder in Freiheit gesetzt (HEDIN)¹⁵. Natives Serumalbumin verliert bei der Behandlung mit schwacher Essigsäure das Vermögen, das Trypsin an sich zu verfestigen.

¹ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 55, 368 (1922). ² Upsala läkareför. förh. 22, 546 (1887). ³ Bioch. Journ. 1, 484 (1906); Zeitschr. f. physiol. Chem. 60, 364 (1909); Ergebn. d. Physiol. 9, 433 (1910). ⁴ Journ. of Physiol. 32, 390 (1905); Bioch. Journ. 1, 474 (1906). ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 60, 85, 364; 63, 143 (1909). ⁶ VIRCHOWS Arch. 131, 33 (1893). ⁷ Zentralbl. f. Bakt. 26, 349 (1899); 27, 357 (1900). ⁸ Ann. inst. Past. 15, 129 (1901). ⁹ Fortschr. d. Med. 20, 593 (1901). ¹⁰ Deutsch. med. Wochenschrift 1904, H. 9, 10; Zentralbl. f. Bakt. 40, 231 (1905). ¹¹ Zeitschr. f. Hyg. 48, 457 (1904). ¹² Bioch. Zeitschr. 4, 6 (1907); Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie 6, 307 (1909). ¹³ Bioch. Zeitschr. 32, 280 (1911). ¹⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 72, 187; 74, 242; 76, 355 (1911). ¹⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 60, 85, 364 (1909).

Bei allen Versuchen über Enzymhemmung muß darauf geachtet werden, daß die verminderte Enzymwirkung nicht auf eine etwaige Änderung der Reaktion der Lösung liegen kann. Über die Natur der Hemmungskörper ist nichts Sicheres bekannt. Einmal könnte man sich denken, daß die Hemmung, welche z. B. durch die Serumalbuminfraktion des Serums herbeigeführt wird, an einer etwaigen physikalischen Beschaffenheit des Eiweißes beruhe, andererseits könnte irgendwelche dem Eiweiß anhaftende Substanz dafür verantwortlich sein. So behaupten J. W. JOBLING und W. F. PETERSEN, daß die Hemmung, welche Serum auf die Trypsinwirkung ausübt, durch Seifen von ungesättigten Fettsäuren und ungesättigte Lipide zustande kommt, und sie gründen diese Ansicht hauptsächlich auf die Tatsache, daß die Hemmung durch Extraktion des Serums mit Äther oder Chloroform beseitigt wird; dazu soll die Hemmung in direktem Verhältnis zu der Jodzahl der Fettsäuren stehen¹.

Gewisse schwer verdauliche Eiweißkörper hemmen die Verdauung leichter verdaulicher, ohne daß das Reihenfolgephänomen beobachtet wurde. In solchen Fällen wird die totale Verdauung wahrscheinlich aus dem Grunde vermindert, weil das schwer verdauliche Eiweiß als Substrat einen Teil des Enzyms für sich in Anspruch nimmt. Da das Reihenfolgephänomen nicht vorhanden ist, wird das Enzym in völlig und leicht reversibler Weise aufgenommen (Enzymablenkung, HEDIN)². Es ist leicht verständlich, daß die Hemmung weniger effektiv sein muß als in solchen Fällen, wo das Enzym an der hemmenden Substanz verfestigt wird. Durch Enzymablenkung wird die tryptische Verdauung von Kasein in der Gegenwart von säurebehandeltem Serumalbumin vermindert, sowie auch die Verdauung leicht spaltbarer Eiweißkörper durch das sehr schwer verdauliche Eierklar gehemmt (DELEZENNE und POZERSKI³, VERNON⁴, GOMPEL und HENRI⁵, HEDIN⁶).

An dieser Stelle soll auch die hemmende Wirkung erwähnt werden, welche die proteolytischen, primären Spaltungsprodukte (Albumosen, Peptone) auf die Verdauung von Eiweiß ausüben. Dieselben werden nämlich weiter gespalten; ein Teil des Enzyms wird also an den Produkten gebunden und dadurch verhindert, neues Eiweiß aufzulösen (z. B. HEDIN)⁶. Ähnlich verhält sich wahrscheinlich die Hemmung der Labwirkung durch Albumosen und Peptone⁷.

Schließlich wirken auch gewisse Endprodukte der enzymatischen Wirksamkeit, d. h. Stoffe, welche durch das Enzym nicht weiter aufgespalten werden können, hemmend auf die Enzymwirkung. Nachdem frühere Forscher zu verschiedenen Resultaten gekommen waren bezüglich der Einwirkung von Dextrose auf die Invertierung von Rohrzucker durch Hefe-Saccharase, konnten neuerdings WILLSTÄTTER und R. KUHN nachweisen, daß die α -Dextrose (Kap. 3) keine Hemmung erzeugt, während die β -Dextrose eine entschiedene Hemmung ergibt. Die zwei stereoisomeren Formen von der Lävulose wirkten beide hemmend in etwa dem gleichen Maße und außerdem wirkten auch gewisse Kohlehydrate, welche nicht bei der Rohrzuckerspaltung entstehen, nämlich Arabinose, Mannose und Galaktose hemmend und zwar wirkte die β -Galaktose stärker hemmend als die α -Form⁸. Im Gegensatz zur Saccharase der gewöhnlichen Kulturhefen wird die Taka-Saccharase (aus *Aspergillus Oryzae*) durch α -Dextrose stark, durch β -Dextrose und Lävulose nicht gehemmt⁹. EULER und JOSEPHSON konnten indessen mit anderer Saccharase nicht alle Angaben von WILLSTÄTTER und KUHN bestätigen¹⁰.

¹ Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 23, 71 (1914). ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 52, 412 (1907). ³ Compt. rend. soc. biol. 55, 935 (1903). ⁴ Journ. of Physiol. 31, 495 (1904). ⁵ Compt. rend. soc. biol. 58, 457 (1906). ⁶ Zeitschr. f. physiol. Chem. 52, 422 (1907). ⁷ Zeitschr. f. physiol. Chem. 46, 307. ⁸ Zeitschr. f. physiol. Chem. 127, 234; 135, 1 (1923); ⁹ Ebenda 129, 57 (1923). ¹⁰ Ebenda 132, 301 (1924).

Die hemmende Wirkung von Aminosäuren auf die Zersetzung von Glyzyl-Tyrosin durch Hefepreßsaft ist von **ABDERHALDEN** und **GIGON** studiert worden¹. Dabei ergab sich, daß die Spaltung des Peptids durch diejenigen optisch aktiven Aminosäuren, welche in dem Eiweiß vorkommen, gehemmt wird. Dieser Befund ist bemerkenswert in Anbetracht der Beobachtung von **FISCHER** und **ABDERHALDEN**, daß nur diejenigen Polypeptide durch Pankreassaft gespalten werden, welche aus natürlichen optisch aktiven Aminosäuren bestehen (S. 49).

Mit Hinsicht auf das oben S. 46ff. über enzymatische Synthesen Gesagte scheint es sehr möglich, daß es bei der Hemmung der enzymatischen Spaltungen durch Spaltungsprodukte in gewissen Fällen um synthetische Prozesse, für welche die Spaltungsprodukte das Material abgeben, sich handeln könne. Besonders ist es nach den bereits angeführten Versuchen von **ROSENTHALER** über das Emulsin sehr wahrscheinlich, daß die von **TAMMANN** beobachtete Hemmung der Emulsinwirkung durch Benzaldehyd oder durch Blausäure² auf eine Synthese zurückzuführen ist. **LICHTWITZ** deutet die Einwirkung der Produkte als eine reversible Lähmung der Enzyme³.

Anhang: Antigene und Antikörper. Im Anschluß an die Hemmung der Enzymwirkung sollen auch andere ähnliche Prozesse etwas berührt werden. Unter dem Namen Antigene werden solche Substanzen zusammengefaßt, welche, Tieren wiederholt eingespritzt, im Organismus die Bildung von Stoffen veranlassen, mit welchen sie in irgendwelcher Weise zu reagieren vermögen. Der Prozeß wird Immunisierung und die gebildeten Stoffe werden Antikörper oder in gewissen Fällen Immunkörper genannt. Meistens sind diese Substanzen spezifisch in dem Sinne, daß dieselben nur mit dem entsprechenden Antigen reagieren. Die chemische Zusammensetzung der Antigene sowie die der Antikörper ist nicht bekannt; dieselben dürften wohl immer zu den Kolloiden gehören oder zum mindesten mit Kolloiden vergesellschaftet auftreten.

Die Antigene sind entweder in Wasser lösliche Substanzen oder treten dieselben als Bestandteile von Zellen auf. Zuerst sollen die wasserlöslichen Antigene besprochen werden.

Zu diesen gehören in erster Linie gewisse giftige Substanzen tierischen oder vegetabilischen Ursprungs (Toxine), z. B. Schlangengifte, Bakteriengifte, Rizin (aus dem Samen von *Ricinus communis*), ferner Enzyme sowie auch gewisse Eiweißkörper ohne spezielle Wirkungen. Die Reaktion mit den Antikörpern (welche im Blutserum der Tiere enthalten sind) äußert sich bei den Giften durch Aufhebung der Giftwirkung, bei den Enzymen durch Hemmung der Enzymwirkung und bei gewissen Eiweißkörpern durch Bildung eines Niederschlages, der sowohl das Antigen wie den Antikörper enthält. Antikörper vom letzten Typus werden Präzipitine genannt.

Am längsten bekannt (durch die bahnbrechenden Untersuchungen von **v. BEHRING**)⁴ und am besten studiert sind diejenigen Antikörper, welche durch Toxine erzeugt werden und welche die Wirkung der Toxine auf den animalen Organismus neutralisieren (Antitoxine). Nach einer älteren Ansicht geschah dies durch irgendwelche Einwirkung des Antikörpers auf die gegen die Toxine empfindlichen Zellen. Nachdem es sich aber herausgestellt hat, daß die Toxine auch in vitro durch die Antikörper neutralisiert werden, ist man nunmehr fast allgemein der Ansicht, daß die Neutralisierung durch die Bildung irgendwelcher Verbindung zwischen dem Toxin und dem Antikörper zustande kommt. Über die Natur dieser Verbindung und über die Weise, wie dieselbe gebildet wird, darüber gehen die Ansichten sehr auseinander.

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 53, 251 (1907). ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 16, 271 (1892).
³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 78, 128 (1912). ⁴ Deutsch. med. Wochenschr. 1892; Zeitschr. f. Hyg. 12 (1892).

Die älteste Theorie, welche sehr zur Kenntnis hierhergehöriger Verhältnisse beigetragen hat, rührt von P. EHRLICH her, dem man die Methode verdankt, eine Toxinmenge durch Einspritzung an Tieren zu messen. Als Einheit wird diejenige Toxinmenge gewählt, welche eben genügt, um ein Meerschweinchen von gegebenem Gewicht in einer gewissen Zeit zu töten. Nach der sog. Seitenkettentheorie von EHRLICH¹ besitzen die Toxine einerseits eine sog. haptophore Gruppe, mittelst welcher das Toxin sich an gewissen Zellen festzuhalten vermag, und andererseits eine sog. toxophore Gruppe, durch die das Toxin seine giftige Wirkung ausübt. Die Bildung der Antikörper nach dem Einspritzen der Toxine liegt nach EHRLICH daran, daß diejenigen Zellen, welche durch die Toxine angegriffen werden, mit sog. Rezeptoren ausgerüstet sind, welche für die Haftorgane der Toxine eben passen; die Toxine werden also an den fraglichen Zellen verankert und können erst dann mit Hilfe der toxophoren Gruppe ihre Wirkung anfangen. Durch die Inanspruchnahme der Rezeptoren werden die Zellen zu erneuter Produktion von Rezeptoren gereizt, und zwar werden so viele Rezeptoren hergestellt, daß dieselben abgestoßen werden und frei im Blutplasma erscheinen. Diese im Blute zirkulierenden Rezeptoren sind die Antikörper. Da dieselben imstande sind, das Toxin, unter dessen Einfluß sie gebildet wurden, zu binden, vermögen sie die mit solchen Rezeptoren versehenen Zellen gegen das Toxin zu schützen. Die toxophore Gruppe der Toxine kann beim Aufbewahren allmählich zerstört werden. Ein so verändertes Toxin kann sich fortwährend an Zellrezeptoren verankern und dadurch die Bildung von Antikörpern auslösen, aber keine giftige Wirkung ausüben. Ein Toxin ohne toxophore Gruppe wird von EHRLICH Toxoid genannt. Aus dem Gesagten folgt auch, daß die Toxoide mit dem Antikörper sich verbinden können.

Beim Neutralisieren eines Toxins entsteht nach EHRLICH eine chemische Verbindung zwischen dem Toxin und dem Antikörper und zwar wird von dieser Verbindung so viel gebildet, daß entweder das Toxin oder der Antikörper vollständig verbraucht wird. Nun sind aber die Bakteriengifte keine einfachen Körper, sondern Mischungen von mehreren Giften von verschiedener Giftigkeit und verschiedener Avidität zum Antikörper. Meistens werden die giftigsten zuerst neutralisiert, aber es kommt auch vor, daß ein weniger giftiger oder sogar ungiftiger Körper zunächst durch den Antikörper gebunden wird (Prototoxoide) oder daß ungiftige Körper parallel mit den eigentlichen Toxinen gebunden werden (Syntoxoide). Die erst nach der Bindung der eigentlichen Toxine gebundenen weniger giftigen oder ungiftigen Stoffe werden Toxone (auch Epitoxoide) genannt. Je nach den relativen Mengen und der Avidität der verschiedenen Bestandteile der Giftlösungen kann der Erfolg der Zugabe einer gewissen Menge Antikörper ganz verschieden ausfallen.

Der Theorie von EHRLICH gegenüber vertritt ARRHENIUS die Ansicht, daß die Verbindung zwischen Toxin und Antikörper zwar chemischer Natur ist, daß aber deren Bildung nicht bis zum Verbrauch des einen Komponenten verläuft. Vielmehr stellt sich zwischen einerseits dem freien Toxin und dem freien Antikörper und andererseits der Verbindung von beiden ein Gleichgewicht ein, wie es das Massenwirkungsgesetz verlangt.

Die Giftwirkung, welche Mischungen aus Toxin und Antikörper geben, rührt von denjenigen Toxinmengen her, welche immer frei bleiben müssen². Nach dieser Theorie ist also das Toxin ein einheitliches Gift; indessen nimmt ARRHENIUS nunmehr mit EHRLICH an, daß das Gift langsam in eine ungiftige oder weniger giftige Substanz sich verwandelt, die dasselbe Bindungsvermögen für Antitoxin hat, wie das Toxin selbst³.

¹ Siehe z. B. MICHAELIS, Die Bindungsgesetze von Toxin und Antitoxin, Berlin 1905.

² Zeitschr. f. physikal. Chem. 44, 7 (1903). ³ Immunochemie, Leipzig 1907, S. 132.

Sowohl die Theorie von EHRlich, ebenso wie die von ARRHENIUS, nehmen also eine chemische Bindung zwischen dem Antigen und dem Antikörper an. Nach EHRlich kann außerdem noch das Substrat (oder die gegen das Antigen empfindlichen Zellen) mit dem Antigen sich verbinden, was mit der Theorie von ARRHENIUS unvereinbar ist.

Die Verbindung Toxin-Antikörper entsteht erst allmählich und zwar wird es nunmehr von allen Seiten angenommen, daß das Toxin durch einen sekundären Prozeß am Antikörper verfestigt wird (Ausnahme: Kobragifte). Die Verbindung Toxin-Antitoxin ist also nicht in gewöhnlichem Sinne reversibel. Dies wird am einfachsten dadurch bewiesen, daß bis zu einer gewissen Grenze um so mehr Toxin neutralisiert wird, eine je längere Zeit verfließt, bevor die freigebliebene Toxinmenge durch Einspritzung an Tieren oder in anderer Weise bestimmt wird¹. Aus der Toxin-Antitoxinverbindung ist es in einigen Fällen gelungen, das Toxin wieder in wirksamer Form zu gewinnen und zwar durch Behandlung mit sehr verdünnter Salzsäure (MORGENROTH)². Vgl. auch S. 50 über das Freiwerden von Lab aus der Verbindung mit normalem Serum und mit Eierklar. Aus der Verbindung von Lab mit Antilab, erhalten durch Immunisierung, konnte HEDIN ebenfalls durch Behandlung mit Salzsäure und Neutralisieren das Lab wieder in wirksamer Form erhalten³.

Neuerdings ist eine dritte Betrachtungsweise der Toxin-Antitoxinreaktion hervorgetreten, welche der Tatsache Rechnung trägt, daß die Reaktion in einem heterogenen System sich abspielt. Nach dieser wäre die Reaktion als ein Adsorptionsprozeß zu betrachten, und als Stütze für diese Auffassung lassen sich mehrere Beispiele anführen, wo fein verteilte feste Stoffe oder kolloide Substanzen Toxine aufnehmen und zwar in irreversibler Weise (NERNST⁴, BILTZ⁵, LANDSTEINER)⁶.

Mit Rücksicht auf die geformten Antigene sei folgendes bemerkt.

Werden gewisse Zellen, z. B. Bakterien, Blutkörperchen, Spermatozoen Tieren eingespritzt, so werden Antikörper gebildet, welche Immunkörper (auch Ambozeptoren oder Sensibilisatoren) genannt werden. An und für sich sind die Immunkörper unwirksam, bilden aber zusammen mit normal im Serum vorkommenden Substanzen, Komplementen (oder Alexinen), sog. Zytotoxine, welche die ihre Bildung auslösenden Zellengattungen zerstören. Solche Zytotoxine werden Bakteriolytine, Hämolytine usw. genannt, je nach der Art der angewandten Zellen. Die Immunkörper sind in ihrer Wirkung spezifisch, indem dieselben zusammen mit dem Komplement nur diejenige Zellengattung angreifen, auf deren Anregung sie gebildet wurden, und dazu gegen Hitze beständig; die Komplemente können mit verschiedenen Immunkörpern zusammen arbeiten und sind sehr labil, indem dieselben meist bei 56° in einer halben Stunde zerlegt werden. Andere unter dem Einfluß von eingespritzten Zellen erzeugten Antikörper zeigen dadurch ihre Wirkung, daß die ihre Bildung auslösenden Zellen sich zusammenflocken und aneinander kleben. Solche Antikörper werden Agglutinine genannt.

In bezug auf die Immunkörper nahm EHRlich an, daß dieselben einerseits mit der Zellengattung, unter deren Einwirkung sie entstanden sind, sich verbinden und andererseits auch mit den Komplementen. Sie dienen also dazu, die Komplemente, welche die eigentliche Giftwirkung ausüben, an die Zellen zu verfestigen (Ambozeptoren). Die Immunkörper entsprechen also der

¹ MARTIN und CHERRY, Proc. roy. soc. 1898, S. 420. ² Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 5; Festschrift z. Eröffnung d. pathol. Instit. Berlin 1906; VIRCHOWS Arch. 190, 371 (1907). ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 77, 229 (1912). ⁴ Zeitschr. f. Elektrochem. 10, 379 (1904). ⁵ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 37, 3147 (1904); Beitr. z. exp. Therapie 1, 30 (1905). ⁶ Koll. Zeitschr. 3, 221 (1908); Bioch. Zeitschr. 15, 33 (1908).

haptophoren Gruppe bei den Toxinen und die Komplemente der toxophoren. Nach der Ansicht von BORDET wirken die Immunkörper in der Weise auf die Zellen ein, daß die letzteren gegen die Komplemente empfindlich werden (Sensibilisatoren).

Wird ein gegebenes Immuneserum auf 56° erhitzt, so wird nach dem Gesagten das Komplement zerlegt, und das Serum enthält nunmehr von dem ursprünglichen Zytotoxin nur den Ambozeptor, welcher aber nach Zugabe von normalem Serum (Komplement) wieder wirksam wird. Wird also ein Antigen, das entsprechende Immuneserum auf 56° erhitzt (Ambozeptor) und normales Serum (Komplement) in passenden Mengen miteinander vermischt, so wird das Komplement gebunden, so daß, wenn nachträglich serumfreie rote Blutkörperchen und eine bestimmte Menge eines durch Immunisieren mit diesen gewonnenen Immuneserums, das ebenfalls durch Erhitzen auf 56° seines Komplements beraubt ist, zugesetzt werden, keine Auflösung der roten Blutkörperchen (Hämolyse) stattfindet. Fehlte dagegen im ersten Gemenge entweder das Antigen oder die entsprechenden Ambozeptoren, so wurde das Komplement nicht gebunden und es tritt nachträglich Hämolyse ein, weil das Komplement mit den zugesetzten hämolytischen Ambozeptoren sich verbinden kann. Auf diesem Wege hat man versucht, die Gegenwart von einem Antigen oder von Ambozeptoren, welche für das Antigen angepaßt sind, nachzuweisen (Methode der Komplementablenkung).

Die durch Immunisierung gebildeten Schutzstoffe können den Organismus gegen vielfach tödliche Dosen des Antigens schützen, und die Wehrkraft kann durch parenterale Einführung des Immuneserums anderen Organismen mitgeteilt werden. Man bezeichnet die erworbene Immunität dann als aktive, wenn der Organismus die Antigene erhalten und selber die entsprechenden Schutzstoffe produziert hat. Im Gegensatz dazu wird die Immunität dann als passive bezeichnet, wenn der Organismus die von einem anderen Lebewesen bei aktiver Immunisierung gebildeten Antikörper zugeführt erhält.

Bei der Immunisierung wird unter gewissen Verhältnissen beobachtet, daß ein Zustand von Überempfindlichkeit gegen das Antigen dem Auftreten des refraktären Zustandes vorangeht. Diese Überempfindlichkeit gilt nur gegen das angewandte Antigen und ist folglich spezifisch. Dieselbe ist bei der Anwendung von sowohl löslichen wie von geformten Antigenen beobachtet worden. Das rätselhafte Phänomen wird Anaphylaxie genannt.

V. Ionen- und Salzwirkungen.

Wir haben schon verschiedene Prozesse erwähnt, welche auf den Einfluß von Ionen zurückzuführen waren. Hierher gehören z. B. die Ausfällung von Suspensionskolloiden durch Elektrolyte, sowie auch verschiedene katalytische Prozesse. Daß es sich in dem letzteren Falle um Ionenwirkung handelt, wurde dadurch bewiesen, daß der Geschwindigkeitskoeffizient der Konzentration einer bestimmten Ionengattung proportional sich erwies. Indessen hat es sich gezeigt, daß der Geschwindigkeitskoeffizient z. B. bei der Inversion des Rohrzuckers durch Säure nur beim Gebrauch von verdünnten Säuren der Konzentration der H-Ionen proportional ist. Bei größeren Konzentrationen treten Störungen ein, welche der Einwirkung der negativen Ionen der Säuren zugeschrieben werden. In ähnlicher Weise können katalytische Prozesse durch zugesetzte Salze beeinflusst werden (Salzwirkung).

In bezug auf die Enzyme vertritt MICHAELIS die Ansicht, daß dieselben Ampholyte (S. 24) sind, welche als Anionen, Kationen oder nicht dissoziierte Moleküle ihre Wirkung entfalten. Die Form, in welcher sie wirken, wird

bestimmt durch die Konzentration der Wasserstoffionen einerseits im isoelektrischen Punkt, andererseits bei der optimalen Wirkung¹. Indessen hat W. E. RINGER gezeigt, daß die Lage des isoelektrischen Punktes in hohem Grade durch verunreinigendes Eiweiß bedingt sein kann und auch daß die Lage der optimalen Wirkung in hohem Grade vom angewandten Substrate abhängt² (siehe auch S. 39).

Viele enzymatische Prozesse werden durch die Gegenwart von Salzen der Alkalien oder alkalischen Erden beeinflusst. So ist nach Beobachtungen von BERRY, GLAJA und HENRI sowie von PRETI³ lange dialysierter Pankreassaft fast ohne Einfluß auf Stärke, wird aber durch Zugabe von NaCl oder anderen Salzen wieder wirksam. Nach WOHLGEMUTH kann die diastatische Kraft des Speichels durch Zusatz von NaCl um das 10fache gesteigert werden⁴. Das Wirksame ist in beiden Fällen das Anion. (Vgl. S. 40 über Co-Enzyme.) Bemerkenswert ist auch die stark hemmende Wirkung, welche NaFl auf die enzymatische Spaltung von Estern ausübt (LOEVENHART und PEIRCE, AMBERG und LOEVENHART)⁵. Auf die Synthese und Aufspaltung von Laktazidogen in den Muskeln können auch Salze einwirken⁶.

Auch andere Wirkungen von Salzen werden auf Ionenwirkungen zurückgeführt. Hierher gehören die Versuche von DRESER, nach welchen Quecksilbersalze, welche verhältnismäßig stark dissoziiert sind, auf organische Gebilde (Hefe, Froschherz) giftig wirken, während das Kaliumquecksilberhyposulfit fast ungiftig ist. Da das letztere Salz sehr wenig freie Hg-Ionen enthält, wird die Giftwirkung im ersteren Falle den Ionen zugeschrieben⁷. Zu ähnlichen Resultaten gelangten PAUL und KRÖNIC, welche die Giftigkeit von Quecksilbersalzen für Sporen untersuchten. Dieselben fanden z. B., daß K_2Cy_4Hg , das kaum Hg-Ionen enthält, weit weniger giftig ist, als eine äquivalente Lösung von $HgCy_2$ ⁸. Ähnliche Verhältnisse wurden von MAILLARD mit Kupfersalzen nachgewiesen⁹.

Für das Zellenleben und den Stoffwechsel ist die Bedeutung des Wassers und der Mineralstoffe ebenso groß, wie die der organischen Zellbestandteile. Bezüglich des Wassers geht dies schon daraus hervor, daß der Tierkörper zu etwa $\frac{2}{3}$ aus Wasser besteht. Erinnerung man sich ferner, daß das Wasser für die normale physikalische Beschaffenheit der Gewebe von der allergrößten Bedeutung ist, daß die Lösung zahlreicher Stoffe und die Dissoziation chemischer Verbindungen, alle Saftströmung, aller Stoffumsatz, alle Zufuhr von Nahrung, aller Zuwachs oder Zerfall und alle Abfuhr der Zerfallsprodukte an die Gegenwart von Wasser gebunden ist, und daß das letztere außerdem durch seine Verdunstung zu einem wichtigen Regulator der Körpertemperatur wird, so ist es ohne weiteres ersichtlich, daß das Wasser ein notwendiges Lebensbedingnis sein muß.

Die in den Zellen von höheren Pflanzen und Tieren regelmäßig gefundenen Mineralstoffe sind Kalium, Natrium, Kalzium, Magnesium, Eisen, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Chlor und vielleicht auch Jod (JUSTUS). Hierzu kommen in gewissen Zellen oder Organen auch Mangan, Lithium, Barium, Silizium, Fluor, Brom und Arsen¹⁰.

Es ist hauptsächlich das Verdienst LIEBIGS, den Nachweis geführt zu haben, daß die Mineralstoffe für die normale Zusammensetzung der Organe und Ge-

¹ Die Wasserstoffionenkonzentration, Berlin 1914, wo auch Literaturverzeichnis. ² Koll. Zeitschr. 19, 253 (1916). ³ Compt. rend. soc. biol. 60, 479 (1906); 62, 432 (1907); Bioch. Zeitschrift 4, 1 (1907); 40, 357 (1912). ⁴ Bioch. Zeitschr. 9, 1 (1908). ⁵ Journ. of biol. Chem. 2, 397 (1907); 4, 149 (1908). ⁶ Zeitschr. f. physiol. Chem. 141, 254 (1924), wo auch die Literatur. ⁷ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 32, 456 (1893). ⁸ Zeitschr. f. physikal. Chem. 31, 411 (1896). ⁹ Compt. rend. soc. biol. 50, 1210 (1898). ¹⁰ JUSTUS, VIRCHOWS Arch. 170, 176 u. 190. Bezüglich des Arsens vgl. man die Arbeiten von GAUTIER, Compt. rend. 129, 139, 131, 139; BERTRAND ebenda 134; SEGALÉ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 42; KUNKEL, Ebenda 44. Hinsichtlich des Bariums siehe SCHULTZE und THIERFELDER, Sitzungsber. d. Gesellsch. naturforsch. Freunde 1905, Nr. 1 (Separat); bezüglich des Lithiums E. HERMANN, PFLÜGERS Arch. 109, und bezüglich des Mangans H. C. BRODLEY, Journ. of biol. Chem. 3.

webe wie auch für den normalen Verlauf der Lebensvorgänge ebenso notwendig wie die organischen Körperbestandteile sind. Diese Bedeutung der Mineralbestandteile erhellt schon daraus, daß es kein tierisches Gewebe und keine tierische Flüssigkeit gibt, in welchen nicht Mineralstoffe enthalten sind, und ferner daraus, daß gewisse Gewebe und Gewebselemente regelmäßig vorwiegend gewisse und nicht andere Mineralstoffe enthalten. Diese Verteilung ist bezüglich der Alkaliverbindungen im allgemeinen derart, daß die Natriumverbindungen vorzugsweise in den Säften, die Kaliumverbindungen dagegen hauptsächlich in den Formelementen vorkommen. Dementsprechend enthält die Zelle in der Regel Kalium, hauptsächlich als Phosphat, während sie weniger reich an Natrium- und Chlorverbindungen ist. Durch die grundlegenden Versuche von FORSTER wissen wir, daß anorganische Salze auch als Bestandteile der Nahrung für den tierischen Organismus unentbehrlich sind¹.

Wir haben bereits die Bedeutung der Salze für die Herstellung eines für jeden Organismus ziemlich konstanten osmotischen Druckes besprochen. Daß die Bedeutung der Salze nicht zu der Erhaltung des osmotischen Druckes beschränkt ist, geht zur Genüge daraus hervor, daß verschiedene Salzlösungen desselben osmotischen Druckes für die Erhaltung der Funktionsfähigkeit ausgeschnittener Organe nicht gleichwertig sind. Nachdem S. RINGER nachgewiesen hatte, daß verschiedene organische Gebilde am besten funktionsfähig erhalten bleiben in einer Lösung, die zur selben Zeit NaCl, CaCl₂ und KCl enthält², haben verschiedene Forscher die zweckmäßige Zusammensetzung solcher Lösungen angegeben. Für die Durchströmungsflüssigkeit des Säugetierherzens gibt LOCKE folgende Zusammensetzung an: 0,9—1% NaCl, 0,02—0,024% CaCl₂, 0,02 bis 0,042% KCl, 0,01—0,03% NaHCO₃³. Jedes der Salze NaCl, CaCl₂ und KCl übt für sich eine giftige Wirkung auf die Organe aus; diese Wirkung wird aber durch die Gegenwart der beiden anderen Salze aufgehoben (antagonistische Salzwirkung). Nach ZWAARDEMAKER liegt der Einfluß des Kaliums an dessen Radioaktivität, und das Kalium kann durch äquiradioaktive Mengen anderer Elemente ersetzt werden⁴.

Die Wirkung der Salze ist namentlich von J. LOEB und seinen Mitarbeitern studiert worden. Als allgemeines Resultat hat sich dabei ergeben, daß das für die Erhaltung des Lebens günstigste Mengenverhältnis der drei Salze NaCl, KCl und CaCl₂ dasselbe ist wie das im Blute vorhandene. Besonders interessant sind die Versuche mit einem Meeresteleostier, *Fundulus heteroclitus*. Dieser Fisch kann merkwürdigerweise auch in destilliertem Wasser leben und ist also innerhalb weiter Grenzen von dem osmotischen Druck des umgebenden Mediums unabhängig. Folglich ist derselbe für das Studium der Giftwirkung von Salzen oder Salzmischungen besonders geeignet. Auf diesen Fisch wirkt KCl in Konzentrationen, in welchen es im Seewasser vorhanden ist, giftig, wenn es allein in der Lösung ist. Dasselbe gilt für NaCl. Dagegen leben die Fische beliebig lange in reinen Lösungen von CaCl₂ von der Konzentration, in welcher dieses Salz im Seewasser enthalten ist. 1 Mol. KCl kann durch 17 Mol. NaCl ziemlich vollständig entgiftet werden oder durch 8½ Mol. Na₂SO₄. ½ Mol. K₂SO₄ ist ebenso giftig wie 1 Mol. KCl. Die Giftigkeit der Kaliumsalze ist folglich an den K-Ionen gebunden und die entgiftende Substanz ist das Na-Ion. CaCl₂ entgiftet eine KCl-Lösung bereits, wenn 1/30 Mol. CaCl₂ auf 1 Mol. KCl vorhanden ist. SrCl₂ weist ein fast so großes Entgiftungsvermögen auf wie CaCl₂. NaCl in Konzentrationen, in welchen dieses Salz im Seewasser enthalten ist, läßt sich nur unvollständig durch KCl entgiften; erst durch Zugabe von CaCl₂

¹ Zeitschr. f. Biol. 9, 297 (1873); 12, 464 (1877). ² Journ. of Physiol. 6, 154, 361 (1885); 7, 118 (1886); 16, 1; 17, 23 (1895); 18, 425 (1896). ³ Zentralbl. f. Physiol. 14, 672 (1900). ⁴ PFLÜGERS Arch. 173, 29 (1918).

läßt sich eine vollständige Entgiftung herbeiführen. Die giftige Wirkung von Säuren auf *Fundulus* kann ebenso durch Neutralsalze aufgehoben werden¹.

Die befruchteten Eier von *Fundulus* entwickeln sich nach LOEB ebensogut in salzfreiem Wasser wie in Meerwasser. Bringt man aber die befruchteten Eier in eine NaCl-Lösung von dem osmotischen Druck des Meerwassers, so sterben dieselben ab; die Giftigkeit der NaCl-Lösung kann aber durch geringe Mengen eines fast beliebigen Salzes mit mehrwertigem Kation aufgehoben werden. Nicht nur die Salze der Erdalkalien, sondern auch die der Schwermetalle (z. B. Zinksulfat oder Bleiazetat) können in passender Konzentration die Giftigkeit der NaCl-Lösung neutralisieren². Die Eier können also in Lösungen sich entwickeln, welche den fertigen Fisch töten.

Die antagonistische Wirkung von Salzen auf organische Gebilde liegt nach LOEB daran, daß die Salze in passenden Verhältnissen vermischt gleichsam eine „Gerbung“ der Protoplasmaoberfläche der Zellen bewirken, infolge welcher die Zellen für gewisse schädliche Substanzen, zu welchen auch die Salze selbst zu rechnen sind, undurchlässig werden. Die befruchteten Eier von *Fundulus* werden bereits durch NaCl + ein Schwermetallsalz gegerbt, nicht aber die fertigen Fische³. Mehrere Beobachtungen deuten darauf hin, daß die Eier nach der Befruchtung leichter permeabel sind als vor derselben⁴.

Anhang: Bestimmung der Reaktion einer Lösung. Die Reaktion der Lösung, in welcher ein chemischer Verlauf stattfindet, spielt in vielen Fällen eine wichtige Rolle. Da andererseits die saure oder alkalische Reaktion einer Lösung an deren Gehalt an H- bzw. OH-Ionen liegt, ist es oft von Bedeutung, die Konzentration der genannten Ionengattungen bestimmen zu können. Diese läßt sich besonders in der Gegenwart von organischen Salzen nicht durch Titration mit Alkali bzw. Säure bestimmen. Bei dieser Titration wird nämlich das in der Lösung bestehende Gleichgewicht gestört, und es finden folglich auch andere Umsetzungen statt als die Neutralisation der H- bzw. OH-Ionen. Die verbrauchte Menge an Alkali bzw. Säure entspricht folglich nicht der ursprünglichen Konzentration der H- bzw. OH-Ionen.

Nach dem Massenwirkungsgesetze besteht zwischen den bei der Dissoziation des Wassers gebildeten Ionen H und OH einerseits und der Konzentration der nicht dissoziierten Moleküle andererseits folgende Gleichung:

$$C_H \cdot C_{OH} = K_1 \cdot C_{H_2O},$$

wo C_H , C_{OH} , die Konzentrationen der H- und OH-Ionen, C_{H_2O} die der nicht dissoziierten Wassermoleküle und K_1 eine Konstante bedeuten. Da C_{H_2O} in nur einigermaßen verdünnten Lösungen als konstant zu betrachten ist, so haben wir

$$C_H \cdot C_{OH} = K,$$

wo K die Dissoziationskonstante des Wassers genannt wird. Da K eine konstante Größe ist, läßt sich folglich die eine von den Zahlen C_H und C_{OH} berechnen, wenn die andere bekannt ist. Da C_H gewöhnlich bequemer als C_{OH} sich bestimmen läßt, wird C_H gewöhnlich auch für alkalisch reagierende Lösungen bestimmt. Umfassende Untersuchungen über diesen Gegenstand sind von SÖRENSEN ausgeführt worden⁵. Derselbe findet für K bei 18° den Wert $10^{-14,14}$. C_H wird in zweierlei Weise bestimmt. Die bessere Methode, die potentiometrische, gründet sich auf die von NERNST entwickelte Theorie für die elektromotorische Kraft der Gasketten⁶. Wird nämlich ein mit Platinschwarz beladenes Platinblech

¹ Bioch. Zeitschr. 31, 450; 32, 155, 308; 33, 480, 489 (1911); 39, 167; 43, 181 (1912).
² PFLÜGERS Arch. 88, 68 (1901). ³ Science 34, 653 (1911). ⁴ LILLIE, Amer. Journ. of Physiol. 27, 289 (1911); MC CLENDON, Ebenda 27, 240; Science 32, 122, 317; LYON und SHACKELL ebenda 32, 249 (1910). ⁵ Bioch. Zeitschr. 21, 131 (1909); auch Ergebn. d. Physiol. 11. ⁶ Zeitschr. f. physikal. Chem. 4, 129 (1889).

mit Wasserstoff gesättigt und in eine wässrige Lösung getaucht, so entsteht zwischen dem Platin und der Lösung eine elektrische Potentialdifferenz, deren Größe gesetzmäßig von der Konzentration der Wasserstoffionen in der Lösung abhängt. Auf diese Theorie und die Ausführung der Messung der Potentialdifferenz soll hier nicht des Näheren eingegangen werden¹. Wird die Konzentration der Wasserstoffionen C_H in Gramionen pro Liter durch die Zahl 10^{-p} ausgedrückt, so wird nach dem Vorschlag von SÖRENSEN der Name Wasserstoffionenexponent und die Bezeichnung p_H für den numerischen Wert des Exponenten dieser Potenz benutzt. Das Verhältnis zwischen p_H und der elektromotorischen Kraft π an der Berührung zwischen dem Platin und der Lösung läßt sich graphisch durch eine Gerade ausdrücken, infolgedessen, wenn π bekannt ist, p_H sehr leicht gefunden werden kann (die Exponentiallinie).

Die andere Methode, deren SÖRENSEN für die Bestimmung von C_H sich bedient, ist eine kolorimetrische und beruht auf Anwendung von Indikatoren. Es werden nach vielen Prüfungen 20 Indikatoren empfohlen, von denen aber den einzelnen ein ganz bestimmtes Anwendungsgebiet zufällt². Andere Indikatoren sind von H. A. LUBBS und W. M. CLARK vorgeschlagen worden³.

Sobald es um mehr als eine qualitative Schätzung sich handelt, müssen die durch die Indikatoren hervorgerufenen Farbnuancen mit den in Lösungen von bekannten Konzentrationen der H-Ionen durch dieselben Indikatoren erzeugten Nuancen verglichen werden. Solche Standardlösungen, welche es erlauben, die Konzentrationen der H-Ionen in beliebiger Weise zu variieren, werden von SÖRENSEN angegeben, und der Abhandlung wird eine Kurventafel beigegeben, aus welcher, wenn die Zusammensetzung einer Standardlösung bekannt ist, der entsprechende Wert von p_H abgelesen werden kann. Die Ziffer p_H ist für die Standardlösungen mit Hilfe der potentiometrischen Methode bestimmt. Die Standardlösungen sind so gewählt, daß dieselben als natürliche Schutzwehr gegen zu schroffe Änderungen von p_H dienen (sog. Puffer)⁴. Solche Pufferlösungen sind im Prinzip auf der sauren Seite aus einer schwach dissoziierten Säure (z. B. Essigsäure) und einem stark dissoziierten Salze derselben (z. B. Natriumazetat) zusammengesetzt und auf der alkalischen aus einer schwach dissoziierten Base (z. B. Ammoniumhydroxyd) und einem stark dissoziierten Salze derselben (z. B. Salmiak).

Wie oben gesagt, ist nach SÖRENSEN die Dissoziationskonstante des Wassers $= 10^{-14,14}$ bei 18° oder $C_H \cdot C_{OH} = 10^{-14,14}$. Bei neutraler Reaktion ist $C_H = C_{OH}$ und folglich $C_H^5 = 10^{-14,14}$, $C_H = 10^{-7,07}$ oder $p_H = 7,07$. Geringere Werte für p_H entsprechen saurer und größere alkalischer Reaktion.

Für potentiometrische Reaktionsbestimmungen kohlen säurehaltiger Flüssigkeiten hat HASSELBALCH eine Abänderung der SÖRENSENSCHEN Methodik vorgeschlagen⁶. Mit Hilfe derselben haben HASSELBALCH und LUNDSGAARD Messungen über die Reaktion des Blutes ausgeführt⁷. Aus denselben geht hervor, daß bei einer Temperatur von $38,5^\circ$, wo der Wert $p_H = 6,78$ der neutralen Reaktion entspricht, für defibriniertes Ochsenblut die Zahl $p_H = 7,36$ erhalten wird und die Reaktion folglich schwach alkalisch ist. Der Einfluß der respiratorischen Schwankungen der CO_2 -Spannung auf die H-Ionenkonzentration des Blutes ist von meßbarer Größe. Das Gesamtblut besitzt größere H-Ionenkonzentration als das Serum bei gleicher CO_2 -Spannung aber kleiner als die Blutkörperchen. Für Menschenblut, mit CO_2 unter 40 mm Spannung bei 38° ge-

¹ Die Literatur bezüglich der Bestimmung findet man in der zitierten Arbeit von SÖRENSEN, S. 151. ² SÖRENSEN, Enzymstudien, Bioch. Zeitschr. 21, 253. ³ Journ. of the Washington Acad. of Sciences 5, 609 (1915). ⁴ Bioch. Zeitschr. 21, 167. ⁵ Ebenda S. 167. ⁶ Ebenda 30, 317 (1910). ⁷ Ebenda 38, 77 (1911).

sättigt, fand LUNDSGAARD $p_H = 7,19$ ¹. Als Mittelwert des normalen Venenblutes des Menschen fanden MICHAELIS und DAVIDOFF $p_H = 7,35$ für $37,5^\circ C$ ².

Die Konzentration von Chlorionen wird neuerdings auch potentiometrisch ermittelt und zwar durch Bestimmung der elektromotorischen Kraft an der Berührung zwischen der zu untersuchenden Lösung und einer Kalomel-Quecksilber-Elektrode³.

Anstatt Ionenkonzentration wird nunmehr oft der Ausdruck Ionenaktivität benutzt, und zwar in Anschluß an eine Theorie von N. BJERRUM, nach welcher starke Elektrolyte auch bei mäßiger Verdünnung vollständig dissoziiert sind und ihre abnehmende Wirkung bei zunehmender Konzentration auf zunehmenden interionischen Kräften beruhen soll⁴.

¹ Bioch. Zeitschr. 41, 264 (1912). ² Ebenda 46, 131 (1912). ³ Siehe z. B. Meddelelser fra Carlsberg Laboratoriet, Bd. 15, Nr. 8, S. 12 (1925). ⁴ Zeitschr. f. Elektrochem. 24, 321 (1918); Meddelande fr. K. Vetensk. akad. Nobelinst. Bd. 5, Nr. 16 (1918).

Zweites Kapitel.

Die Proteine.

Die Hauptmasse der organischen Bestandteile der tierischen Gewebe besteht aus amorphen, stickstoffhaltigen, sehr zusammengesetzten Stoffen von hohem Molekulargewichte. Diese Stoffe, welche entweder Eiweißstoffe im engeren Sinne oder auch ihnen nahe verwandte Stoffe sind, nehmen durch ihr reichliches Vorkommen unter den organischen Bestandteilen des Protoplasmas und des Tierkörpers in quantitativer Hinsicht den ersten Rang ein. Aus diesem Grunde sind sie auch zu einer besonderen Gruppe zusammengeführt worden, der man den Namen die Proteingruppe (aus *πρωτενω*, ich bin der erste, nehme den ersten Rang ein) gegeben hat. Sämtliche dieser Gruppe angehörigen Stoffe nennt man Proteinstoffe oder Proteine, wenn auch in einzelnen Fällen die Eiweißstoffe im engeren Sinne mit demselben Namen bezeichnet werden.

Sämtliche Proteine¹ enthalten Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff und Sauerstoff. Die meisten enthalten auch Schwefel, einige daneben Phosphor und einige auch Eisen. Kupfer, Chlor, Jod und Brom sind auch in einigen Fällen gefunden worden. Beim Erhitzen werden alle Proteine allmählich zersetzt. Sie entwickeln dabei einen starken Geruch nach verbranntem Horn oder verbranntem Wolle. Gleichzeitig geben sie brennbare Gase, Wasser, Kohlensäure, Ammoniak, stickstoffhaltige Basen nebst mehreren anderen Stoffen ab und hinterlassen eine reichliche Menge Kohle. Das für alle Proteine Gemeinsame und Wesentlichste ist, daß sie bei hydrolytischer Spaltung als Zersetzungsprodukte Aminosäuren verschiedener Art liefern.

Der Stickstoff kommt in den Proteinen in verschiedenartiger Bindung vor, und dies macht sich auch in der Verteilung des Stickstoffes auf den Spaltungsprodukten derselben kund. Beim Sieden mit verdünnten Mineralsäuren erhält man: 1. den als Ammoniak abspaltbaren sog. Amidstickstoff, 2. einen mit Diaminoverlariansäure zu Arginin verbundenen Guanidinrest, den man auch als harnstoffbildende Gruppe bezeichnet hat, 3. den in basischen, durch Phosphorwolframsäure fällbaren Produkten (zu welchen auch der Guanidinrest im Arginin gehört) enthaltenen sog. Basenstickstoff, „Diaminosäurenstickstoff“ oder „Hexonbasenstickstoff“, 4. den Monoaminosäurenstickstoff und 5. den Stickstoff der in wechselnden Mengen auftretenden humusähnlichen Melanoidine, die indessen nur sekundär entstandene Laborationsprodukte sind.

¹ Die Literatur über die Proteine bis zum Jahre 1885 findet man bei E. DRECHSEL in seinem Aufsätze über Eiweißstoffe in LADENBURGS Handwörterbuch der Chemie 3, S. 534 bis 589. Neuere Literatur findet man bei O. COHNHEIM, Chemie der Eiweißkörper. 3. Aufl. Braunschweig 1911, und die neueste in ABDERHALDEN, Bioch. Handlexikon 9 (Ergänzungsband) und in seinem Handb. d. biolog. Arbeitsmethoden Abt. 1, Teil 8, wo mehrere Forscher Beiträge zur Kenntnis der verschiedenen Proteine geliefert haben.

Die quantitative Verteilung des Gesamtstickstoffes auf die obigen fünf Gruppen ist in verschiedenen Proteinen eine verschiedene, kann aber infolge der obengenannten Melanoidinbildung und gewisser Mängel der bisher gebrauchten Methoden nicht ganz sicher angegeben werden. Das Folgende dürfte jedoch wenigstens eine ungefähre Vorstellung geben können. Der locker gebundene sog. Amidstickstoff scheint in den Protaminen gänzlich zu fehlen. Im Leime beträgt er 1—2, in anderen tierischen Proteinen 5—10, in gewissen pflanzlichen Eiweißstoffen, den Prolaminen (vgl. S. 83) dagegen 13—25% von dem Gesamtstickstoffe. Der Guanidinstickstoff kann in den Protaminen 22—44, in den Histonen 12—13, im Leime etwa 8 und in anderen Proteinen etwa 2—5% vom Gesamtstickstoffe betragen. Für den durch Phosphorwolframsäure fällbaren Basenstickstoff (einschließlich des Guanidinrestes) hat man bei den Protaminen rund 35—88, in den Histonen 35—42,5 und in anderen tierischen Proteinen 15—30% erhalten. In den Prolaminen hat man 3—6, aber in pflanzlichem Globulin (Globulin aus Weizen) sogar 37% von dem Gesamtstickstoffe als phosphorwolframsäurefällbar gefunden. Die Hauptmenge des Stickstoffes, 55—76%, kommt in allen Proteinen, außer den Protaminen, auf die Monoaminosäuregruppe. Die Zahlen für den Melanoidinstickstoff schwanken zu bedeutend, um hier Erwähnung zu finden.

Als Hauptresultat sowohl älterer wie neuerer Untersuchungen hat sich ergeben, daß der Stickstoff in den Proteinen in solcher Bindung vorkommt, daß seine Hauptmenge bei Hydrolyse mit Säuren in der Form von Aminosäuren abgespalten wird. Die Amidgruppen dieser Aminosäuren reagieren regelmäßig mit salpetriger Säure nach dem Schema: $R \cdot CH(NH_2) \cdot COOH + HNO_2 = R \cdot CH(OH) \cdot COOH + N_2 + H_2O$, und die Menge des hierbei freigewordenen Stickstoffes kann mittels eines von D. VAN SLYKE¹ konstruierten Apparates bestimmt werden. Das von ihm ausgearbeitete Verfahren hat auch vielfach zur Untersuchung der Hydrolyseprodukte der Proteine und der Stickstoffverteilung in ihnen Anwendung gefunden.

Daß auch bei der Einwirkung von salpetriger Säure direkt auf Proteine eine teilweise Desamidierung stattfinden kann, ist schon längst bekannt gewesen. Die Menge des freigewordenen Stickstoffes war indessen in diesen Fällen meist eine geringe, 1—2%, und hieraus zog man den Schluß, daß NH_2 -Gruppen nur in geringen Mengen in den Proteinen vorkommen. Dies dürfte allerdings für eine große Anzahl von solchen zutreffend sein, gilt aber nicht für alle, z. B. nicht für die an Arginin und Lysin reichen einfachen Proteine, die sog. Protamine. So haben KOSSEL und CAMERON² gefunden, daß die beiden Protamine Salmin und Klupein, welche keine andere Hexonbase (vgl. unten) als Arginin enthalten, trotz der Gegenwart von einer endständigen NH_2 -Gruppe in dem Guanidinkomponente dieser Aminosäure, bei dem v. SLYKESchen Verfahren keinen Stickstoff entwickeln. Dies rührt daher, daß, wie v. SLYKE gezeigt hat, das Guanidin bei dem angegebenen Verfahren nicht in der obengenannten Weise mit salpetriger Säure reagiert. Die lysinhaltigen Protamine geben dagegen die Hälfte des Lysinstickstoffes ab, nämlich denjenigen Stickstoff, welcher in der freien ϵ -Amidgruppe des Lysins (vgl. Lysin) enthalten ist. v. SLYKE und BRICHARD³ glaubten auch gezeigt zu haben, daß die Menge des mit der HNO_2 -Methode aus einigen Proteinen freigemachten Stickstoffes gerade der Hälfte des in ihnen enthaltenen Lysinstickstoffes entspricht, was indessen nach KOSSEL und K. FELIX⁴ nicht allgemein zutrifft. In den Proteinen Arachin, Glyzinin und Gelatin fanden sie nämlich den (nach v. SLYKE bestimmten) Stickstoff der freien Amidgruppen

¹ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 43 u. 44 und Journ. of biol. Chem. 9, 10, 12, 16.

² KOSSEL und CAMERON, Zeitschr. f. physiol. Chem. 76; KOSSEL und F. WEISS ebenda 78.

³ Journ. of biol. Chem. 16. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 110.

bedeutend größer, und in den Histonen (vgl. S. 84) übertraf er den Lysinstickstoff so sehr, daß in ihnen außer den beiden Amidogruppen des Lysins noch andere, freie Amidogruppen vorhanden zu sein scheinen.

Die Verhältnisse bei der Desamidierung von Proteinen scheinen übrigens recht verwickelt zu sein, was auch dadurch zum Ausdruck kommt, daß ein bestimmtes Desamidoprotein nicht immer dieselben Eigenschaften hat. J. HERZIG und H. LIEB¹ fanden auch in den Desamidoproteinen von Glutin, Ovalbumin, Kasein und Gliadin nahezu denselben Gehalt an nach v. SLYKE und SÖRENSEN (vgl. S. 105) bestimmbarer Amidostickstoff wie in den ursprünglichen Proteinen, was sie durch die Annahme einer gleichzeitig mit der Desamidierung stattfindenden Hydrolyse mit Bildung von neuen freien Amidogruppen erklären. Diese Annahme hat durch spätere Untersuchungen von H. B. LEWIS und H. UPDEGRAFF² eine Stütze gefunden.

OSBORNE, LEAVENWORTH und BRAUTLECHT, welche mit Pflanzenproteinen arbeiteten, haben es wahrscheinlich gemacht, daß in dem Bau der Proteine auch Säureamide — Glutamin und Asparagin — eingehen können. Derselben Ansicht sind auch A. C. ANDERSEN und R. ROED, und diese Annahme hat in den Untersuchungen von THIERFELDER und E. v. CRAMM³ über glutaminhaltige Polypeptide eine weitere Stütze erhalten.

Ein Teil des Stickstoffes in den Proteinen kommt unzweifelhaft in NH₂-Gruppen vor; die Größe dieses Teiles, welche in verschiedenen Proteinen eine verschiedene ist, läßt sich indessen nicht ganz sicher angeben. Daß die Hauptmasse des Stickstoffes in den Proteinen, wenn auch andere Bindungsformen daneben vorkommen, in imidartig untereinander verknüpften Aminosäuren enthalten ist, hat man auch allgemein angenommen.

Der Schwefel kommt in den verschiedenen Proteinen in sehr verschiedener Menge vor. Einzelne, wie die Protamine und angeblich auch gewisse Bakterieneiweißkörper⁴, sind schwefelfrei. Andere, wie der Leim und das Elastin, sind sehr arm an Schwefel, während andere, namentlich die Hornsubstanzen, verhältnismäßig reich daran sind. Bei hydrolytischer Spaltung mit Mineralsäuren wird der Schwefel der Proteine regelmäßig, wenigstens zum Teil, als Zystin (K. MÖRNER) oder bei schwefelarmen Stoffen als Zystein (EMBDEN), welches letzteres jedoch nach MÖRNER und PATTEN erst sekundär entsteht, abgespalten. Aus einigen Proteinen hat man auch α -Thiomilchsäure (SUTER, FRIEDMANN, FRÄNKEL), die nach K. MÖRNER ebenfalls sekundär entsteht, Merkaptane und Schwefelwasserstoff (SIEBER und SCHOUBENKO, RUBNER) und einen nach Äthylsulfid riechenden Körper (DRECHSEL) erhalten⁵.

Bei der Einwirkung von siedender Kali- oder Natronlauge scheidet sich regelmäßig ein Teil des Schwefels als Schwefelalkali ab, welches mit Bleiazetat nachgewiesen und quantitativ bestimmt werden kann. Der Rest läßt sich dagegen nur nach dem Schmelzen mit Alkali und Salpeter als Sulfat nachweisen. Die Relation zwischen dem mit Alkali abspaltbaren und nicht abspaltbaren Schwefel ist bei verschiedenen Proteinen eine verschiedene⁶; hieraus lassen sich aber keine bestimmten Schlüsse bezüglich der Anzahl Bindungsformen des Schwefels im Proteinmoleküle ziehen. Aus dem Zystin können nämlich, wie K. MÖRNER gezeigt hat, rund nur $\frac{3}{4}$ des Schwefels mit Alkali abgespalten werden, und ähnliches gilt auch für den zystinliefernden Komplex der Proteine.

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 117. ² Journ. of biol. Chem. 56. ³ OSBORNE und Mitarbeiter, Amer. Journ. of Physiol. 23; ANDERSEN und ROED, Bioch. Zeitschr. 70; THIERFELDER u. CRAMM, Zeitschr. f. physiol. Chem. 105; siehe auch TH. OSBORNE und O. L. NOLAN, Journ. of biol. Chem. 43. ⁴ M. NENCKI und FR. SCHAFFER, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 20 und NENCKI, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 17. ⁵ K. MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28, 34 u. 42; PATTEN ebenda 39; G. EMBDEN ebenda 32; SUTER ebenda 20; FRIEDMANN, HOFMEISTERS Beitr. 3; SIEBER und SCHOUBENKO, Arch. d. scienc. biol. de St. Petersburg 1; RUBNER, Arch. f. Hygiene 19; DRECHSEL, Zentralbl. f. Physiol. 10, S. 529; S. FRÄNKEL, Sitzungsber. d. Wien. Akad. 112, II. b, 1903. ⁶ Vgl. FR. SCHULZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25; OSBORNE, Connect. agric. exp. Stat. Ann. Rep. 1900. New Haven; K. MÖRNER, l. c.

Bei der Oxydation von Proteinen mit Salpetersäure wird immer nur ein Teil des Schwefels zu Schwefelsäure oxydiert. Der zu Schwefelsäure nicht oxydierte Rest besteht, wie C. TH. MÖRNER¹ gezeigt hat, aus Methylsulfosäure $\text{HO} > \text{CH}_3 > \text{SO}_2$. Die Säure wurde in verschiedener Menge aus verschiedenen Proteinen — in größter Menge aus Ovomukoid und in kleinster aus Leim — erhalten. Die Säure ist nicht durch Oxydation des Zystins entstanden.

Ebenso wie man in den Produkten der sauren Hydrolyse von Proteinen, die zwei Bindungsformen des Sauerstoffes, die Hydroxylform OH und die Karbonylform in CONH kennt, kann man nach TREAT B. JOHNSON² zwei analoge Bindungsformen des Schwefels in den Proteinen, nämlich die Merkaptoform SH, wie in dem Zystin, und die, der Sauerstoffbindung in den Polypeptiden (s. unten S. 68) entsprechende Bindungsform $\text{NH} \cdot \text{CH} \cdot \text{CS} \cdot \text{NH}$ annehmen. Er hat in der Tat auch Thiopolypeptide aus Glykokoll dargestellt, welche den entsprechenden Glyzinpolypeptiden analog gebaut sind (vgl. S. 69) und welche, wie gewisse Proteine, bei der Säurehydrolyse H_2S abgeben.

Die Konstitution der Proteine ist noch nicht ermittelt worden, wenn auch die großen Fortschritte der neueren Zeit diese Frage ihrer Lösung wesentlich näher geführt haben. Zur Erforschung dieser Konstitution hat man die Proteine in verschiedener Weise in einfachere Bruchstücke aufzuspalten versucht, und die hierzu benutzten Methoden sind verschiedener Art. Bei diesen Zersetzungen, zu welchen nur möglichst gereinigte Proteine zu verwenden sind, erhält man meistens erst größere Atomkomplexe, Albumosen (und Peptone), welche noch den Proteincharakter tragen, die dann aber weiter zerfallen, bis man zuletzt einfachere, meistens kristallisierende Endprodukte erhält.

Über die bei hydrolytischer Spaltung durch Mineralsäuren darstellbaren Produkte haben zahlreiche ältere und jüngere Forscher³ wichtige Untersuchungen ausgeführt. Außer einigen, später zu erwähnenden, mehr vereinzelt gefundenen Säuren hat man dabei erhalten: Monoaminosäuren wie Glykokoll, Alanin, Aminobuttersäure, Aminovaleriansäure, Leuzin, Isoleuzin, Norleuzin, Serin, Asparagin- und Glutaminsäure, Oxyglutaminsäure, Zystein und dessen Disulfid Zystin, Phenylalanin, Tyrosin, Pyrrolidin- und Oxypyrrolidinkarbonsäure, Tryptophan und ferner die drei Hexonbasen Histidin, Arginin und Lysin, von welchen die zwei letztgenannten Diaminosäuren sind. Außerdem hat man auch Ammoniak, Schwefelwasserstoff, Äthylsulfid und Melanoidine, welche letztere indessen sekundär gebildete Produkte sein dürften, erhalten.

Bei der Hydrolyse mit Alkalien entstehen, nach vorhergehender Bildung von später zu besprechenden Zwischenstufen, hauptsächlich die gleichen Spaltungsprodukte wie bei der Säurehydrolyse mit dem Unterschiede jedoch, daß bei der Alkalihydrolyse ein bedeutender Teil der Aminosäuren razemisiert und also in optisch inaktiver Form erhalten wird, während man bei der Säurehydrolyse hauptsächlich optisch aktive Säuren erhält. Infolge der Alkaliwirkung kann auch zum Teil eine weitere Zersetzung stattfinden, welche zur Bildung von einfacheren Spaltungsprodukten und Ammoniak führen kann. Die erwähnte Razemisierung der Aminosäuren durch Alkaliwirkung hat, wie später gezeigt werden soll, auch als ein Mittel zur Unterscheidung voneinander nahestehenden Eiweißstoffen sich erwiesen.

Bei Schmelzen von Eiweiß mit Ätzkali entweichen Ammoniak, Methylmercaptan und andere flüchtige Produkte, und es entstehen unter anderem: Leuzin, aus welchem dann flüchtige Fettsäuren, wie Essigsäure, Valeriansäure und auch Buttersäure hervorgehen, ferner Tyrosin, aus welchem später Phenol gebildet wird, Indol und Skatol.

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 93. ² Journ. of biol. Chem. 9. ³ Die Literatur und die historische Entwicklung dieser Frage findet man in dem Buche von O. COHNHEIM, „Chemie der Eiweißkörper“, 3. Aufl. 1911. Über die Hydrolysemethoden und ihre Resultate vgl. man besonders: ABDERHALDEN, Handbuch d. biolog. Arbeitsmethoden Abt. I, Teil 7 u. 8, und Bioch. Handlexikon, Bd. 4 mit Ergänzungsheften.

Durch proteolytische Enzyme können die meisten Proteine in derselben Weise wie bei der Hydrolyse mit Säuren oder Alkalien, je nach der Art des Enzymes mehr oder weniger vollständig, gespalten werden. Es entstehen in erster Linie Albumosen und Peptone (s. unten), dann auch Polypeptide und Aminosäuren verschiedener Art, in einzelnen Fällen auch Anhydride von Aminosäuren, Amine, ein wenig Ammoniak u. a.

Durch bakterielle Zersetzung werden zahlreiche Stoffe gebildet, unter welchen besonders die aus den Aminosäuren entstandenen von Interesse sind und deshalb im Zusammenhange mit den letzteren erwähnt werden sollen.

Bei nicht zu tiefgreifender Einwirkung von Chlor, Brom oder Jod auf Eiweiß tritt das Halogen in mehr oder weniger fester Bindung in das Eiweiß hinein, und je nach der Verfahrensweise kann man Derivate von verschiedenem, aber konstantem Halogengehalt darstellen. Hierbei wird das Eiweiß derart verändert, daß es keinen durch Alkali abspaltbaren Schwefel enthält und ferner die Reaktionen von MILLON und von ADAMKIEWICZ-HOPKINS nicht gibt. Das Wesentliche bei vollständiger Jodierung ist nach F. BLUM und E. STRAUSS¹ teils eine feste Bindung von Jod am Ringkohlenstoff und teils eine Substitution von Wasserstoff durch Jod. Diese Substitution findet in den Aminosäuren Tyrosin und Histidin statt, wogegen man keine Anhaltspunkte für eine Jodsubstitution in dem Tryptophan hat. Bei der Jodierung kommen daneben auch Spaltungs- und Oxydationsprozesse vor, die je nach der Stärke der Jodierung verschiedene Resultate geben, durch die aber bei hinreichend kräftiger Jodwirkung eine Biuretgruppe (s. unten) abiuret wird. Der Eintritt von Jod in das Molekül eines Proteins macht es unzugänglich für peptische Verdauung. Für den Eintritt von Brom gelten wahrscheinlich ähnliche Verhältnisse².

M. SIEGFRIED und H. REPPIN³ haben die Mengen Brom bestimmt, welche die drei Aminosäuren Tyrosin, Tryptophan und Histidin unter geeigneten Versuchsbedingungen aufnehmen können. Sie fanden ferner, daß gewisse Proteine, wie Leim, einige Peptone und Edestin, eine größere Menge Brom als die Summe ihrer Spaltungsprodukte aufnehmen, was darauf hindeutet, daß diese Proteine ringförmige Komplexe enthalten, die mit Brom reagieren und bei der Hydrolyse derart aufgespalten werden, daß das Brom nicht mehr auf sie einwirkt.

Halogenproteine kommen, wie später gezeigt werden soll, in dem Tierreiche, besonders in der Albumoidgruppe, vor, und aus solchen hat man Jod- und Bromtyrosin isolieren können.

Eine Methylierung von Proteinen hat man in verschiedener Weise ausgeführt (KOSSEL und S. EDLBACHER⁴; J. HERZIG und H. LIEB)⁵. Sowohl über den Grad der Methylierung wie über den Ort derselben ist man jedoch nicht ganz einig. Als N-Methylzahl bezeichnet man diejenige Zahl, welche angibt, wieviel Methylgruppen auf je 100 Atome Stickstoff gebunden werden. Die Bestimmung dieser Zahl hat, namentlich bezüglich der Protamine, sehr auffallende Resultate gegeben, wie unten (siehe die Protamine) des näheren gezeigt werden soll.

Salpetersäure gibt verschiedene, gelb und in alkalischer Lösung rotbraun gefärbte Produkte, darunter das sog. Xanthoprotein nebst nitrierten Albumosen und Peptonen, welche die sog. Xanthoproteinsäurereaktion bedingen. Bei Einwirkung von starker Säure in der Wärme findet ein tiefgreifender Abbau unter Bildung von oxydierten und nitrierten Spaltungsprodukten statt. C. TH. MÖRNER erhielt, außer reichlichen Mengen Oxalsäure, p- und m-Nitrobenzoesäure, besonders die erstere, welche einen Beweis für das Vorkommen von Phenylalanin liefert. Ferner fand er Trinitrophenol, Pikrinsäure, Nitroimidazolcarbon-säure, Imidazolglyoxylsäure, Phenylelessigsäure, Benzoesäure, Terephthalsäure, α -Oxybuttersäure, welche das Vorkommen von α -Aminobuttersäure in den

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 112 u. 127. ² Bezüglich chlorierter Eiweißkörper siehe E. SALKOWSKI, Bioch. Zeitschr. 136. Die ältere Literatur über halogenierte Proteine findet man bei O. COHNHEIM (Fußnote I. S. 61). ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 95. ⁴ Ebenda 107, 112, 116. ⁵ Ebenda 110, 111 mit H. LIEB 117.

Proteinen anzeigt, und, wie oben angegeben, Methylsulfosäure. T. B. JOHNSON und Mitarbeiter haben o- und m-Nitrotyrosin erhalten und ferner haben KOSSEL und Mitarbeiter gezeigt, daß eine Nitrierung in der Guanidingruppe der Proteine stattfinden kann. Nach F. LIEBEN findet bei der Nitrierung eine Mononitrierung des Tyrosins (und auch des Tryptophans) statt¹.

Durch Oxydation von Eiweiß mit Kaliumpermanganat hat MALY eine Säure, die „Oxyprotsulfonsäure“, C 51,21; H 6,89; N 14,59; S 1,77; O 23,24% erhalten, welche kein Spaltungs-, sondern ein Oxydationsprodukt, in welchem die Gruppe SH in SO₂OH übergegangen ist, sein soll. Die Säure gibt nicht die MILLONSCHE Reaktion, liefert kein Tyrosin oder Indol, gibt aber in der Kalischmelze Benzol. EDLBACHER fand, daß diese Säure bei der Hydrolyse eine reichliche Menge Huminstickstoff, etwa 8 mal so viel wie die Muttersubstanz (Kasein) liefert, was dafür spricht, daß nicht Tryptophan, Tyrosin und Lysin allein die Huminbildung bei der Säurehydrolyse bedingen. Bei fortgesetzter Oxydation erhielt MALY eine andere Säure, die „Peroxyprotsäure“, die indessen nach v. FÜRTH² aus mindestens drei Säuren besteht, aus welchen er weitere Abbauprodukte, „Desaminoprotsäuren“ und „Kyroprotsäuren“ erhielt. Bei Oxydation von Oxyprotsäure oder Kasein mit konzentriertem Perhydrol erhielt EDLBACHER³ eine die Biuretreaktion noch gebende, in Wasser sehr leicht lösliche, von ihm „Apokasein“ genannte Substanz, die relativ viel reicher an formoltitrierbarem Stickstoff und Amidstickstoff als die Oxyprotsäure war. Bei noch stärkerer Oxydation erhielt er reichlich das zuerst von LOSSEN⁴ als Oxydationsprodukt nachgewiesene Guanidin.

Das Vorkommen von Proteinen, welche eine Kohlehydratgruppe enthalten, ist seit längerer Zeit bekannt. Die Natur dieses, durch Säure abspaltbaren Kohlehydrates ist vor allem durch die Untersuchungen von FRIEDRICH MÜLLER und seinen Schülern, wie von O. SCHMIEDEBERG aufgeklärt worden. Als Spaltungsprodukt hat man hierbei regelmäßig einen Aminozyucker, entweder Glukosamin oder Chondrosamin, erhalten. Nach SCHMIEDEBERG stammt dieses Glukosamin von einem mehr komplizierten, von ihm „Hyaloidin“ genannten Stoff her, der mit Eiweiß verbunden ist und als Hydrolyseprodukte Glukosamin, Hexose und Essigsäure liefert (s. unten Muzine).

Repräsentanten dieser Gruppe von Proteinen sind vor allen die Muzin-substanzen. Daß aber auch sog. echte Eiweißkörper als Spaltungsprodukte ein Kohlehydrat liefern können, ist zuerst von PAVY an Ovalbumin gezeigt worden. Fortgesetzte Untersuchungen von FR. MÜLLER und anderen⁵ haben gelehrt, daß das Kohlehydrat auch in diesem Falle Glukosamin ist. Auch in einigen anderen Eiweißstoffen, Eiglobulin, Serumglobulin, Serumalbumin, Erbsenglobulin, Albumin der Gramineen, Dottereiweiß und Fibrin hat man Kohlehydratkomplexe, wenn auch bisweilen nur in sehr geringer Menge, nachweisen können. In anderen Eiweißstoffen dagegen, wie in Edestin (aus Hanfsamen) und Kasein, Myosin, reinem Fibrinogen und Ovovitellin hat man mit negativem Erfolge nach Kohlehydraten gesucht. Es enthalten also nicht alle Eiweißstoffe eine Kohlehydratgruppe, und da die Befunde verschiedener Forscher etwas widersprechend sind, müssen fortgesetzte Untersuchungen darüber entscheiden, ob die Kohlehydratgruppe in diesen Fällen dem eigentlichen Eiweißkomplexe angehört oder nur von Beimengung einer kohlehydrathaltigen Substanz herrührt. Mehrere Beobachtungen sprechen nämlich dafür, daß sogar bei Verarbeitung von kristallisierten Eiweißstoffen eine Beimengung von anderen Proteinen leider nicht ausgeschlossen ist, was namentlich in Anbetracht der bisweilen nur sehr geringfügigen Kohlehydratmengen nicht zu übersehen ist. Als Beleg hierfür

¹ MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 93, 95, 98, 101, 103; JOHNSON und Mitarbeiter, Journ. of Amer. Chem. Soc. 37, 38; KOSSEL und Mitarbeiter, Zeitschr. f. physiol. Chem. 72, 78; F. LIEBEN, Bioch. Zeitschr. 145. ² Vgl. O. v. FÜRTH, HOFMEISTERS Beiträge 6 (Literatur). ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 134. ⁴ LOSSEN, Annal. d. Chem. u. Pharm. 201. ⁵ Hinsichtlich der hier in Frage kommenden Literatur kann auf die Arbeit von FR. MÜLLER, Zeitschrift f. Biol. 42, von LANGSTEIN, Ergebn. d. Physiol. Jahrg. 1, HOFMEISTERS Beiträge 6 und SCHMIEDEBERG, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 87, hingewiesen werden. Vgl. ferner ABDERHALDEN, BERGELL und DÖRFINGHAUS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 41 und LANGSTEIN, Bioch. Zeitschr. 127.

mag daran erinnert werden, daß OSBORNE und Mitarbeiter¹ durch sechsmalige Umkristallisation von Ovalbumin den Glukosamingehalt desselben, welcher von anderen Forschern gleich 7—8—15% gefunden worden ist, auf 1,23% herabsetzen konnten. Bei dieser Sachlage dürfte es jedenfalls noch zu früh sein, die Kohlehydratgruppen zu den aus einer Zertrümmerung des eigentlichen Eiweißkomplexes hervorgehenden Kohlenstoffkernen zu rechnen.

Die oben besprochenen, zum Abbau der Proteine verwendeten Methoden haben einen verschiedenen Wert, ergänzen aber zum Teil einander. Als die, zur Gewinnung der im Proteinmoleküle vorgebildeten Kohlenstoffkerne geeignetsten Methoden dürften aber die Hydrolyse durch verdünnte Mineralsäuren bzw. Alkalien und die durch proteolytische Enzyme zu bezeichnen sein. Die wichtigsten der nach diesen Methoden bisher erhaltenen Kohlenstoffkerne sind folgende:

I. Der aliphatischen Reihe angehörige Kerne.

A. Schwefelfreie aber stickstoffhaltige: 1. Ein *Guanidinrest* (mit Ornithin zu Arginin verbunden). 2. *Einbasische Monoaminosäuren*: Glykokoll, Alanin, Aminobuttersäure, Valin, Leuzin, Norleuzin und Isoleuzin. 3. *Zweibasische Monoaminosäuren*: Asparaginsäure, Glutaminsäure und Hydroxyglutaminsäure. 4. *Oxymonoaminosäuren*: Serin, Oxyaminobernsteinsäure und Oxyaminokorksäure. 5. *Einbasische Diaminosäuren*: Diaminoessigsäure, Ornithin (aus dem Arginin) und Lysin. 6. *Oxydiaminosäuren*: Oxydiaminokorksäure, Oxydiaminosebaminsäure, Diaminotrioxydodekansäure, Kasean- und Kaseinsäure.

B. Schwefelhaltige: Zystein und dessen Sulfid Zystin, Thiomilchsäure (Merkaptane und Äthylsulfid).

II. Der karbozyklischen Reihe angehörige Kerne.

Phenylalanin und Tyrosin.

III. Der heterozyklischen Reihe angehörige Kerne.

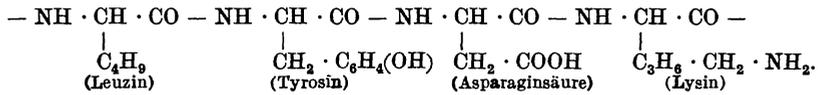
Prolin, Oxyprolin, Tryptophan und Histidin.

Bezüglich dieser Kohlenstoffkerne ist zu bemerken, daß sie nicht alle in jedem untersuchten Protein gefunden worden sind, und ferner, daß die verschiedenen Proteine durch einen verschiedenen Gehalt an einem und demselben Spaltungsprodukte, z. B. Glykokoll, Leuzin, Lysin, Tyrosin usw. voneinander sich unterscheiden.

Inwieweit sämtliche obengenannte Kohlenstoffkerne im Proteinmoleküle vorgebildet sind, ist Gegenstand etwas strittiger Ansichten gewesen, denn es ist nicht ausgeschlossen, daß bei der Hydrolyse einzelne Aminosäuren sekundär aus anderen entstehen können. Wenn dem auch so ist, so widerspricht dies jedoch nicht der allgemein angenommenen Ansicht, daß die unvergleichlich größte Menge der aus den Proteinen erhaltenen Spaltungsprodukte aus präformierten Aminosäuren besteht. EMIL FISCHER hat gezeigt, daß die Aminosäuren die Fähigkeit haben, sich leicht aneinander zu lagern, indem unter Austreten von Wasser die Amidgruppe der einen Aminosäure mit der Karboxylgruppe der anderen sich vereinigt. Diesem Verhalten entsprechend hat man sich, in Übereinstimmung mit einer von F. HOFMEISTER² u. a. ausgesprochenen, aber erst durch die epochemachenden Untersuchungen von EMIL FISCHER näher begründeten Ansicht, die Eiweißstoffe der Hauptsache nach als durch Kondensation von Aminosäuren entstanden vorgestellt, wobei man sich die Verknüpfung der

¹ Amer. Journ. of Physiol. 24. ² Über den Bau des Eiweißmoleküls. Gesellsch. Deutsch. Naturforscher und Ärzte, Verhandl. 1902 und Ergebnisse der Physiol., Jahrg. 1, Abt. I, S. 759.

letzteren untereinander durch Iminogruppen, etwa nach dem folgenden Schema, zu denken hat.



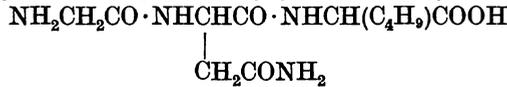
Solche Verkettungen von Aminosäuren sind für die Synthesen von eiweißähnlichen Stoffen von der allergrößten Bedeutung. Es liegen schon ältere Angaben von GRIMAU, SCHÜTZENBERGER und PICKERING über künstliche Darstellung von eiweißähnlichen Substanzen vor, indem es nämlich den genannten Forschern gelang, aus verschiedenen Aminosäuren, teils für sich und teils in Gemengen mit anderen Stoffen, wie Biuret, Alloxan, Xanthin oder Ammoniak Substanzen zu erzeugen, die in mehreren Beziehungen den Eiweißstoffen ähneln. Von größerem Interesse sind aber die von CURTIUS und seinen Mitarbeitern herührenden Untersuchungen, durch welche die sog. „Biuretbase“ (Triglyzylglyzinäthylester) und dann viele andere, dem Eiweiß verwandte Stoffe synthetisch dargestellt worden sind. Die unvergleichlich meisten und wichtigsten Arbeiten über Verkettungen von Aminosäuren rühren indessen von E. FISCHER¹ und seinen Schülern, namentlich ABDERHALDEN, her. Es ist nämlich ihnen gelungen, eine große Menge von zusammengesetzten Stoffen, von FISCHER Polypeptide genannt, darzustellen, die, je nachdem sie zwei oder mehrere Aminosäuregruppen in oben erwähnter Weise, die man „Peptidbindung“ nennt, verkuppelt enthalten, Di-, Tri-, Tetrapeptide usw. genannt werden. Beispiele von Polypeptiden sind also unter zahlreichen anderen. Dipeptide: Glyzyltyrosin, Alanylglyzin, Leuzylzystin, Prolylphenylalanin, Leuzylhistidin; Tripeptide: Diglyzylglyzin, Alanyl-glyzyltyrosin, Leuzyltryptophylglutaminsäure; Tetrapeptide: Glyzylglutamyl-diglyzin, Dileuzylglyzylglyzin; Pentapeptide: Tetraglyzylglyzin und Leuzyl-triglyzylglyzin; Hexa- und Heptapeptide: resp. Leuzyltetraglyzylglyzin und Leuzylpentaglyzylglyzin. Das am meisten komplizierte, bisher dargestellte Polypeptid enthält 19 Bausteine und ist als l-Leuzyltriglyzyl-l-leuzyl-triglyzyl-l-leuzyl triglyzyl-l-leuzyl-pentaglyzyl-glyzin aufzufassen.

Die große Anzahl von aus Proteinen isolierten Aminosäuren muß natürlich eine sehr große Anzahl von Verkettungen gestatten. Die Anzahl der möglichen Kombinationen wird aber noch weiter dadurch vermehrt, daß sämtliche Aminosäuren mit Ausnahme des Glykokolls mindestens ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthalten und dementsprechend zur Entstehung stereochemisch verschiedener Peptide Veranlassung geben können. So sind, um nur ein einfaches Beispiel anzuführen, aus den zwei optisch aktiven Aminosäuren d- bzw. l-Alanin und l- bzw. d-Leuzin die Bildung folgender Dipeptide theoretisch denkbar, nämlich: d-Alanyl-l-leuzin, d-Alanyl-d-Leuzin, l-Alanyl-l-leuzin, l-Alanyl-d-leuzin, l-Leuzyl-d-alanin, l-Leuzyl-l-alanin, d-Leuzyl-l-Alanin und d-Leuzyl-d-alanin. Da die Proteine optisch aktiv sind und bei der Hydrolyse hauptsächlich optisch aktive Aminosäuren liefern, sind für das Studium der Konstitution der Proteine besonders diejenigen Polypeptide von Interesse, welche aus den natürlich vorkommenden Aminosäuren der Proteine aufgebaut worden sind.

Die meisten künstlichen Polypeptide sind aus Monoaminomonokarbonsäuren aufgebaut; es ist aber auch gelungen, Polypeptide darzustellen, welche Diaminosäuren oder Aminodikarbonsäuren enthalten, und hierdurch wird die

¹ Vgl. PICKERING King's College London, Physiol. Laborat. Collect. Papers 1897, wo auch die Arbeiten von GRIMAU zitiert sind; ferner Journ. of Physiol. 18 und Proc. Roy. Soc. 60, 1897; SCHÜTZENBERGER, Compt. Rend. 106 u. 112; CURTIUS, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 26 u. 70 und Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 37; FISCHER (und Mitarbeiter), Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine (1899–1906). Berlin 1906. Vgl. ferner: ABDERHALDEN, Bioch. Handlexikon Bd. 4 und Handb. d. biolog. Arbeitsmethoden.

Anzahl der möglichen Polypeptide noch größer. Mit der einen Karboxylgruppe oder mit beiden einer Aminodikarbonsäure, z. B. der Asparaginsäure, können nämlich andere Aminosäuren durch die Amidgruppe verkettet werden. Geht man von dem Säureamide, z. B. dem Asparagin, aus, so kann man ein Peptid erhalten, welches noch die Gruppe CONH_2 enthält und bei totaler Hydrolyse wie die meisten Proteine NH_3 liefert. Solche Polypeptide sind das von E. FISCHER und KOENIGS dargestellte Tripeptid Glyzyl-l-asparaginyll-leuzin:



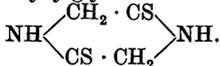
und die von THIERFELDER und v. CRAMM¹ dargestellten glutaminhaltigen Polypeptide.

Auch andere Verkuppelungsmöglichkeiten sind denkbar. So ist es z. B. wohl möglich, daß die Oxyaminosäuren durch ihre Hydroxylgruppe mit anderen Aminosäuren verkettet werden können, und von besonderer Wichtigkeit dürften, wie es scheint, die Diketopiperazine, z. B. das zuerst von E. FISCHER dargestellte

Glyzinaanhydrid $\text{HN} \begin{matrix} \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \end{matrix} \text{NH}$, sein. Viele andere Diketopiperazine sind

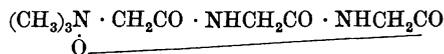
von MAILLARD² und besonders von ABDERHALDEN und seinen Mitarbeitern dargestellt worden. Der letztgenannte hat mit E. KLARMANN³ das Glyzinaanhydrid mit 2 Molekülen Glykokoll zu 1,4-Diglyzylglyzinaanhydrid gekuppelt, und ABDERHALDEN⁴ hat ferner wenigstens schematisch gezeigt, wie durch Verknüpfung von Aminosäure-Diketopiperazinketten ringförmige Komplexe entstehen könnten.

Von Interesse mit Rücksicht auf die Bindungsformen des Schwefels in den Proteinen ist die von TREAT B. JOHNSON⁵ ausgeführte Darstellung von Thiopolypeptiden. Als solche hat er dargestellt: das Thioglyzylglyzinthioamid $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CS} \cdot \text{NHCH}_2\text{CSNH}_2$, welches dem Glyzylglyzinamid $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CO} \cdot \text{NHCH}_2\text{CONH}_2$ analog ist, und ferner das Dithiopiperazin



Polypeptide von höheren Aminofettsäuren, wie das α -Aminolaurylalanin, α -Aminolauryleuzin u. a., sind von HOPWOOD und WEIZMANN⁶ dargestellt worden. Diese Peptide sind anderer Art als die von BONDI und Mitarbeitern⁷ dargestellten sog. Lipoproteide, welche keine Verkettungen von nur Aminosäuren, sondern Verbindungen zwischen einer höheren Fettsäure — wie Laurin- oder Palmitinsäure — und einer Aminosäure (Glykokoll oder Alanin) oder einem Dipeptide (Lauryl-alanylglyzin) sind.

Methylierte Polypeptide, wie Methyl- und Dimethylleuzylglyzin und Betaindiglyzylglyzin



sind ebenfalls bekannt⁸. Amide von Aminosäuren und Dipeptiden sind von BERGELL und Mitarbeitern⁹ dargestellt worden.

Die von E. FISCHER zur synthetischen Darstellung von Polypeptiden ausgearbeiteten Methoden sind in den Hauptzügen folgende:

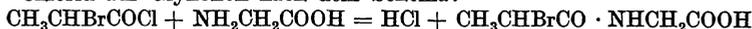
Das erste, von ihm dargestellte Dipeptid, das Glyzylglyzin, erhielt er aus dem Glykokolläthylester, welcher in Wasser in ein Diketopiperazin, das Glyzinaanhydrid, nach dem folgenden Schema übergeht: $2(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5) = 2\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + \text{HN} \begin{matrix} \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \end{matrix} \text{NH}$.

Durch Einwirkung von verdünntem Alkali wird aus dem Anhydride unter Wasseraufnahme

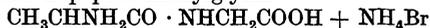
¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 105. ² Chem. Zentralbl. 1915. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 129. ⁴ Ebenda 128. Die zahlreichen Arbeiten von ABDERHALDEN und seinen Schülern findet man zitiert in: E. ABDERHALDEN, Proteine, in OPPENHEIMER, Handb. d. Bioch. 2. Aufl., I, 1924. ⁵ Journ. of biol. Chem. 9. ⁶ Vgl. Chem. Zentralbl. 1911. I. ⁷ Bioch. Zeitschr. 17 u. 23; s. auch ABDERHALDEN und C. FUNK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 65. ⁸ FISCHER und GLUUD, Annal. d. Chem. u. Pharm. 369; ABDERHALDEN und KAUTZSCH, Zeitschr. f. physiol. Chem. 72 u. 75. ⁹ Ebenda 64, 65, 67, 97, 99.

das Glyzylglyzin, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CO} \cdot \text{NHCH}_2\text{COOH}$, gebildet, und nach diesem Prinzip sind auch einige andere Dipeptide dargestellt worden.

Eine andere Methode von viel größerer Anwendbarkeit ist die Kuppelung einer Aminosäure mit einem halogenhaltigen Säureradikal, z. B. durch Einwirkung von Brompropionylbromid oder -Chlorid auf Glykokoll nach dem Schema:

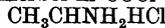


(Brompropionylglyzin). Durch nachträgliche Ammoniakbehandlung wird das Halogen (Br) durch NH_2 ersetzt und das Dipeptid Alanylglyzin



erhalten. Durch neue Einwirkung von Brompropionylchlorid und darauffolgende NH_3 -Behandlung kann man eine neue Alanylgruppe einfügen und das Tripeptid Alanylalanylglyzin darstellen. Durch neue Einwirkung von einem halogenierten Säureradikal kann ein anderer Aminosäurerest eingeführt und die Kette auf der Seite der Aminogruppe verlängert werden.

Eine Verlängerung der Kette nach der anderen Seite, also nach der des Karboxyls, hat FISCHER durch Chlorierung der Aminosäuren durch geeignete Behandlung mit Phosphorpentachlorid bewirkt. Die Karboxylgruppe wird hierbei in COCl übergeführt, während



die Säure gleichzeitig ein Molekül HCl fixiert, z. B.



. In ähnlicher Weise

wie die Karboxylgruppe einer Aminosäure kann auch diejenige eines Polypeptids, resp. dessen Halogenazylverbindung chloriert und dann eine neue Aminosäure oder ein neues Peptid angekuppelt werden. So hat, um ein Beispiel anzuführen, FISCHER aus α -Bromisokapronyldiglyzylglyzin erst α -Bromisokapronyldiglyzylglyzylchlorid dargestellt und aus ihm mit Diglyzylglyzin das Heptapeptid, Leuzyl-pentaglyzylglyzin = $\text{C}_4\text{H}_9\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO} \cdot (\text{NHCH}_2\text{CO})_5 \cdot \text{NHCH}_2\text{COOH}$ erhalten.

Für die verschiedenartigen Kombinationen der optisch wirksamen Aminosäuren zu Polypeptiden war es von Wichtigkeit, Methoden zur Darstellung dieser verschiedenen Aminosäuren zu besitzen, und zu dem Zwecke hat FISCHER in vielen Fällen der sog. WALDENSchen Umkehrung sich bedient. Diese besteht darin, daß eine optisch aktive Aminosäure, z. B. die l-Form, wenn man sie durch Einwirkung von Nitrosylbromid in die entsprechende Halogenfettsäure überführt, in die optische Antipode, die d-Form, übergeht. Durch Ammoniakbehandlung erhält man aus ihr nun d-Aminosäure, welche in obengenannter Weise wieder in die l-Form zurückverwandelt werden kann. So erhält man z. B. aus d-Leuzin erst l-Bromisokapronsäure und dann aus ihr durch Ammoniakwirkung l-Leuzin, und ähnliches findet bei der Darstellung der Polypeptide statt. Führt man z. B. durch Umkehrung erst das d-Leuzin in l-Bromisokapronylchlorid über und kombiniert dann das letztere mit l-Leuzin, so erhält man das Dipeptid l-Leuzyl-l-leuzin. Durch Kombination mit Diglyzylglyzin entsteht das Tetrapeptid l-Leuzyl-diglyzylglyzin usw. Die WALDENSche Umkehrung gelingt nun allerdings nicht für alle Aminosäuren; zur Gewinnung der optischen Antipoden kann man aber auch anderer Methoden sich bedienen, wie der Darstellung von Alkaloidsalzen der Benzoyl- oder Formylverbindungen der racemischen Aminosäuren.

Die β -Naphthalinsulfoverbindungen der Polypeptide können, wie FISCHER, ABDERHALDEN und FUNK¹ gezeigt haben, in gewissen Fällen zur Aufklärung der Struktur dieser Stoffe dienen. Bei Einwirkung von β -Naphthalinsulfochlorid reagiert nämlich die NH_2 -Gruppe der am Anfang der Kette stehenden Aminosäure, und bei der nachfolgenden totalen Hydrolyse bleibt diese Naphthalinsulfoverbindung ungespalten. So kann man z. B. unterscheiden, ob Glyzylalanin oder Alanylglyzin vorliegt, indem man nach der Hydrolyse im ersten Falle Naphthalinsulfoglyzin und Alanin, im zweiten dagegen Naphthalinsulfoalanin und Glykokoll (Glyzin) erhält. Das Tyrosin kann, je nachdem sowohl die NH_2 - wie die OH -Gruppe frei sind oder nur die eine derselben zugänglich ist, Di- oder Mononaphthalinsulfo-derivate liefern, und hierdurch kann man auch Aufschlüsse über die Struktur tyrosinhaltiger Peptide gewinnen.

Das oben angedeutete Desamidierungsverfahren von VAN SLYKE (S. 62), wie auch die Einwirkung von Dinitrochlorbenzol nach ABDERHALDEN und W. STIX² dürften geeignet sein, gewisse Aufschlüsse über die Struktur der Polypeptide zu liefern.

Ein Vergleich der künstlich dargestellten Polypeptide mit den Proteinen und besonders mit den Abbauprodukten derselben, den sog. Albumosen und Peptonen, ist in mehreren Hinsichten und auch bezüglich einiger Reaktionen von großem Interesse. So gibt es unter den Polypeptiden mehrere, welche die für Proteine überhaupt als charakteristisch bezeichnete Biuretreaktion und

¹ E. FISCHER und ABDERHALDEN, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 40; ABDERHALDEN und C. FUNK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 64. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 129.

auch die MILLONsche Reaktion zeigen, und ebenfalls mehrere, welche von Tannin, Phosphorwolframsäure, Ammoniumsulfat und auch Chlornatrium gefällt werden und in ihren Eigenschaften den Albumosen (vgl. unten) recht ähnlich sind. Diese Verhältnisse, wie auch die später zu erwähnende Fällbarkeit einiger Aminosäuren durch Ammoniumsulfat oder Chlornatrium sollen in den folgenden Abschnitten weiter besprochen werden. Von ganz besonderer Bedeutung sind, wie **ABDERHALDEN** wiederholt hervorgehoben hat, die künstlich dargestellten Polypeptide für die Feststellung der Natur der aus Gemengen erhaltenen Hydrolyseprodukte.

Von ganz besonderem Interesse ist das Verhalten der Polypeptide zu proteolytischen Enzymen. Da die aus optisch aktiven Aminosäuren aufgebauten Polypeptide optisch aktiv sind, hat man in der Kombination der polarimetrischen Untersuchung mit dem enzymatischen Abbau ein, namentlich von **ABDERHALDEN** näher begründetes und vervollkommnetes Mittel, strukturisomere Polypeptide voneinander zu unterscheiden und die Identität gewisser bei Verdauungsprozessen erhaltener Polypeptide mit den entsprechenden, synthetisch dargestellten zu prüfen.

Die Ansicht, daß in den Proteinen Aminosäureverkettungen derselben Art wie in den Polypeptiden vorkommen, hat in der Tat eine kräftige Stütze darin erhalten, daß zahlreiche Forscher, in erster Linie **ABDERHALDEN** und seine Mitarbeiter, unter den Abbauprodukten verschiedener Proteine mittels proteolytischer Enzyme oder Säurehydrolyse Polypeptide verschiedener Art haben nachweisen können¹. Hier können nur einige Beispiele angeführt werden, wie d-Alanylglyzin, Glyzyl-d-Alanin, Glyzyl-l-Tyrosin, Prolyl-l-Phenylalanin, d-Valyl-d-Valin, d-Alanyl-glyzyl-l-Tyrosin u. a.

In diesem Zusammenhange dürfte es von Interesse sein, zu erwähnen, daß **F. G. HOPKINS**² aus Hefezellen, Muskeln und Leber ein Peptid, das Glutathion isoliert hat, welches jedoch nicht als Spaltungsprodukt eines größeren Komplexes erhalten wurde. „Das Glutathion“ ist aus Glutaminsäure und Zystein aufgebaut und scheint von großer Bedeutung für die Reducto-Oxydationsprozesse in den Geweben zu sein (s. Kap. 17).

Daß für den Aufbau der Proteine Peptidbindungen von großer Bedeutung sind, ist nach dem Obigen nicht zu bezweifeln. Daß daneben auch andere Bindungen vorkommen können, hatte schon **EMIL FISCHER** ausdrücklich betont, und hier kommen besonders die Anhydride in Betracht. **DAKIN** hat aus Gelatine eine Verbindung isoliert, die wahrscheinlich ein Oxyprolyl-prolinanhydrid ist, und aus Kasein hat er d-Isoleuzyl-Valinanhydrid erhalten³. Auch auf diesem Gebiete haben aber **ABDERHALDEN** und seine Schüler die zahlreichsten Untersuchungen ausgeführt und aus verschiedenen Proteinen eine große Zahl von Diketopiperazinen, nebst einigen noch mehr komplizierten Anhydriden dargestellt. Als Beispiele mögen angeführt werden: d-Alanylglyzinaanhydrid; l-Phenylalanyl-d-alaninanhydrid; Leuzinimid; l-Prolyl-d-Valinanhydrid; ein aus drei Mol. l-Prolin und einem Mol. Glykokoll bestehendes Anhydrid, ein anderes, welches aus zwei Mol. l-Prolin, einem Mol. l-Oxyprolin und einem Mol. Glykokoll bestand und ein aus einem Mol. Serin, drei Mol. Alanin und einem Mol. Glykokoll bestehendes anhydridartiges Produkt.

Während man früher die Proteine hauptsächlich als aus peptidartig aneinander gebundenen Aminosäuren aufgebaut betrachtete, ist man in neuerer Zeit zu der Ansicht gelangt, daß Anhydride und ringförmige Komplexe wesentliche Bestandteile des Proteinmoleküles sind. Die Arbeiten **DAKINS** und **ABDERHALDEN**s über Diketopiperazine und ringförmig gebaute Anhydride als Spaltungsprodukte von Proteinen sind schon erwähnt worden; in neuerer Zeit sind aber

¹ Vgl. die Übersicht von **ABDERHALDEN** in **OPPENHEIMERS** Handb. d. Bioch. 2. Aufl., 1, 1924. ² Bioch. Journ. 15. ³ Ebenda 12 und Journ. of biol. Chem. 44.

W. SSADIKOW und N. ZELINSKY¹ mehr entschieden für die Ansicht von dem Vorkommen komplexer Anhydride in den Proteinen eingetreten. Bei der Hydrolyse mit schwach wirkenden Säuregraden bei hohen Temperaturen in Autoklaven erhielten sie nämlich, unter anderen Produkten, neben verhältnismäßig wenig Aminosäuren eine reichliche Menge von Anhydriden, die teils nur einen Diketopiperazinring (Peptinring genannt) und teils mehrere solche enthalten sollen. Die letzteren, die komplexen Anhydride (zum Unterschied von E. FISCHERS Polypeptiden Polypeptide genannt), betrachten sie als in dem Proteinmoleküle präformiert vorhanden.

N. TROENSEGAARD², welcher die Proteine bei Ausschluß von Wasser nach vorausgegangener Azetylierung (zur Stabilisierung etwa vorhandener Pyrrolgruppen) gespalten hat, ist der Ansicht, daß die Proteine größtenteils aus heterozyklischen Ringen (Imidazol-, Pyridin- und Pyrrolringen) aufgebaut sind, die durch Alkalien, Säuren und Enzymen leicht aufgespalten werden können und durch Hydrolyse die bekannten Aminosäuren liefern. Er hat auch nach seinem Verfahren reichlich Spaltungsprodukte heterozyklischer Natur, und zwar besonders Pyrrolverbindungen erhalten.

Da namentlich ABDERHALDEN und KOMM³ gezeigt haben, daß Dipeptide sogar beim Erhitzen in Wasser in Anhydride übergehen, war es wichtig, zu entscheiden, ob die bei der Hydrolyse von Proteinen erhaltenen Anhydride sekundär entstandene Produkte sind oder ob solche Anhydride in den Proteinen präformiert vorkommen. Diese Frage haben ABDERHALDEN und seine Mitarbeiter W. STIX, E. KLARMANN und E. SCHWAB⁴ besonders für die Diketopiperazine untersucht. Sie haben gezeigt, daß bei der Reduktion zwar die Diketopiperazine, nicht aber die Peptide in Piperazine übergehen und daß die Anhydride mit mehreren Reagenzien charakteristische Farbenreaktionen geben. Es ist weiter ihnen gelungen, aus Seidenfibroin, bzw. dessen Pepton, nach erfolgter Reduktion Piperazine zu isolieren, die gewissen Diketopiperazinen entsprechen, und endlich haben sie gefunden, daß sämtliche von ihnen untersuchten Proteine und hochmolekularen Peptone direkt die fraglichen Farbenreaktionen der Anhydride geben.

Das Vorkommen in den Proteinen von sowohl Diketopiperazinen wie peptidartig verbundenen Aminosäuren unterliegt wohl also keinem Zweifel. Inwiefern auch andere zyklische Komplexe in den Proteinen vorkommen, läßt sich aber noch nicht sicher sagen. Da man in dem Proteinmoleküle eine größere Anzahl von sowohl COOH- wie endständigen NH₂-Gruppen annehmen muß, ist es leicht verständlich, daß die Proteine ebenso wie die Aminosäuren als amphotere Elektrolyte sich verhalten, die stark hydrolytisch dissoziierbar sind und sowohl vielbasische Säuren wie vielsäurige Basen sein können. In dieser Hinsicht verhalten sich indessen die verschiedenen Proteine etwas verschieden, indem einige, wie die Protamine, stark basisch sind, andere, wie das Kasein, überwiegend wie Säuren sich verhalten, während andere gewissermaßen eine Mittelstellung einnehmen. Auf diesem Verhalten wie auf ihrer chemischen Konstitution überhaupt ist es indessen leider noch nicht möglich, eine Klassifikation der Proteine zu gründen. Die äußeren Eigenschaften derselben, wie die Löslichkeits- und Fällbarkeitsverhältnisse, liefern ihrerseits einen gar zu unsicheren Einteilungsgrund, und zwar um so mehr, als man bei der Untersuchung von Proteinen in der Regel nicht entscheiden kann, ob man mit einem reinen Stoffe oder mit verunreinigten Substanzen bzw. mit Gemengen von solchen zu tun hat. Die Erfahrung hat gezeigt, daß die Löslichkeit bzw. Fällbarkeit der Proteine durch Gegenwart von anderen Stoffen stark beeinflusst werden kann, und es ist unter solchen Umständen nicht möglich, auf Grund solcher Eigenschaften eine, den Anforderungen

¹ Bioch. Zeitschr. 136, 137, 141 u. 147. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 112, 127, 130, 133 u. 142. ³ Ebenda 139. ⁴ Ebenda 129, 139, 140.

der Wissenschaft entsprechende Klassifikation der Proteine durchzuführen. Auf der anderen Seite kann man aber der Übersichtlichkeit halber eine Klassifikation nicht gänzlich entbehren, und da man sie bisher allgemein zum wesentlichen Teil auf die Löslichkeits- und Fällbarkeitsverhältnisse gegründet hat, folgt hier eine solche, nach den bisher befolgten Prinzipien ausgearbeitete schematische Übersicht der Hauptgruppen der Proteine.

I. Einfache Proteine.

A. Eigentliche Eiweißstoffe.

Albumine	(Serumalbumin, Laktalbumin u. a.).
Globuline	(Fibrinogen, Serumglobuline u. a.).
Phosphoproteine (Nukleoalbumine)	(Ovovitellin, Kasein u. a.).
(Koagulierte Eiweißstoffe.)	
Histone.	
(Protamine?)	

B. Albumoide oder Proteinoide.

Keratine.
Elastin.
Kollagen und Glutin.
Retikulin.
(Fibroin, Serizin, Koilin, Kornein, Spongin, Byssus u. a.).

C. Abbauprodukte einfacher Proteine.

Alkali- und Azidalbuminate.
Albumosen, Peptone, Polypeptide.
(Aminosäuren.)

II. Zusammengesetzte Proteine (Proteide).

Glykoproteide	(Muzinsubstanzen, Ichthulin u. a.)
Nukleoproteide.	
Chromoproteide	(Hämoglobin, Hämocyjanin).

Zu dieser Übersicht ist indessen zu bemerken, daß man bei Untersuchungen von tierischen Flüssigkeiten und Geweben nicht selten Proteinen begegnet, die schwer oder nicht in das obenstehende Schema einzupassen sind. Andererseits darf man nicht übersehen, daß auch Zwischenstufen zwischen den verschiedenen Gruppen von Proteinen vorkommen, wodurch eine scharfe Trennung dieser Gruppen voneinander sehr erschwert oder in gewissen Fällen sogar unmöglich gemacht wird.

I. Einfache Proteine.

A. Eigentliche Eiweißstoffe.

Die Eiweißstoffe sind nie fehlende Bestandteile des tierischen und pflanzlichen Organismus. Insbesondere findet man sie im Tierkörper, wo sie die Hauptmasse der festen Bestandteile der Muskeln und des Blutserums darstellen und wo sie übrigens so allgemein verbreitet sind, daß es überhaupt nur wenige tierische Se- und Exkrete, wie Tränen, Schweiß und Harn gibt, in welchen sie vielleicht fehlen oder jedenfalls nur spurenweise vorkommen.

Sämtliche Eiweißstoffe enthalten Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel¹; einige enthalten außerdem auch Phosphor. Eisen findet man gewöhnlich spurenweise in ihrer Asche. Die elementäre Zusammensetzung der verschiedenen Eiweißstoffe ist zwar ein wenig abweichend, aber die Schwankungen bewegen sich doch innerhalb verhältnismäßig enger Grenzen. Für die näher studierten, tierischen Eiweißstoffe hat man für die aschefrei gedachte Substanz folgende Grenzwerte gefunden:

C	50,5	—	54,6	%
H	6,5	—	7,3	„
N	15,0	—	17,6	„
S	0,5	—	2,2	„
P	0,42	—	0,85	„
O	21,50	—	23,50	„

Eigenschaften. Die Eiweißstoffe sind geruch- und geschmacklos, in den meisten Fällen amorph. Die in den Eiern einiger Fische und Amphibien vorkommenden Kristalloide (Dotterplättchen) bestehen nicht aus reinem, sondern aus stark lezithinhaltigem Eiweiß, wie es scheint an Mineralstoffe gebunden. Aus mehreren Pflanzensamen ist dagegen kristallisierendes Eiweiß² dargestellt worden, und auch die Darstellung von kristallisiertem tierischem Eiweiß gelingt nunmehr leicht (vgl. Serum- und Eialbumin, Kapitel 5 und 13). In trockenem Zustande stellen die Eiweißstoffe ein weißes Pulver oder gelbliche, harte, in dünnen Schichten durchsichtige Lamellen dar. Einige Eiweißstoffe lösen sich in Wasser, andere dagegen nur in salzhaltigen oder schwach alkalischen bzw. sauren Flüssigkeiten, während andere wiederum auch in solchen unlöslich sind. Die Lösungen der Eiweißstoffe sind optisch aktiv und drehen die Ebene des polarisierten Lichtes nach links. Die Eiweißstoffe hinterlassen bei ihrer Verbrennung regelmäßig etwas Asche, und es war deshalb lange fraglich, ob es überhaupt irgend einen in Wasser ohne Beihilfe von Mineralstoffen löslichen Eiweißstoff gebe. SÖRENSEN³ hat jedoch durch Aussalzen mit Ammoniumsulfat oder einigen anderen Ammoniumsalzen kristallisiertes aschefreies Ovalbumin dargestellt, welches indessen, wie es scheint, eine Verbindung mit der Säure des angewandten Salzes sein dürfte.

Wie oben angegeben, sind die Eiweißstoffe amphotere Elektrolyte und zwar sowohl vielsäurige Basen wie vielbasische Säuren. Über das Basen- und Säurebindungsvermögen verschiedener Eiweißstoffe liegt eine große Anzahl von Untersuchungen vor, die hier nicht kurz wiedergegeben werden können. Bezüglich derselben, der bei solchen Untersuchungen versuchten, verschiedenen Methoden wie auch bezüglich der Dissoziation der Eiweißsalze wird auf größere Handbücher hingewiesen.

Aus ihren neutralen Lösungen können die Eiweißstoffe durch Neutralsalze (NaCl, Na₂SO₄, MgSO₄, (NH₄)₂SO₄ und viele andere) in hinreichender Konzentration ausgesalzen werden. Bei diesem Aussalzen bleiben die Eigenschaften unverändert, und der Vorgang ist insofern reversibel, als durch Verminderung der Salzkonzentration die Fällung wieder gelöst wird. Die einzelnen Eiweißstoffe verhalten sich demselben Salze gegenüber wesentlich verschieden; aber auch zu einem und demselben Eiweißstoffe verhalten sich die verschiedenen Neutralsalze in verschiedener Weise, indem nämlich einige fällend, andere dagegen trotz ausreichender Löslichkeit überhaupt nicht fällend wirken. Auf Grund der Untersuchungen von P. PFEIFFER⁴ und seinen Mitarbeitern über das Verhalten der Aminosäuren zu Neutralsalzen scheint es, als würde für die Beziehungen zwischen Eiweißstoffen und Neutralsalzen vor allem der Aminosäurecharakter der ersteren maßgebend sein.

¹ Vgl. Fußnote 4 S. 63. ² Vgl. MASCHKE, Journ. f. prakt. Chem. 74; DRECHSEL ebenda (N. F.) 19; GRÜBLER ebenda (N. F.) 23; RITTHAUSEN ebenda (N. F.) 25; SCHMIEDEBERG, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1; WEYL ebenda 1. ³ Ebenda 103; mit PALITZSCH ebenda 130. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 81, 85, 97, 133 und 135 und Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 48.

Das Verhalten verschiedener Eiweißstoffe zu einem und demselben Salze, wie z. B. $MgSO_4$ oder $(NH_4)_2SO_4$, hat man vielfach zur Isolierung derselben benützt und man hat hierauf besondere Methoden zur Trennung derselben durch fraktionierte Fällung gegründet. Es hat sich aber gezeigt, daß diese Methoden an großen Fehlerquellen leiden und nur bei ganz besonderer Versuchsanordnung brauchbare Resultate geben¹.

Anders als beim Aussalzen liegen die Verhältnisse bei der Fällung von Eiweißlösungen mit Salzen der schweren Metalle. Die Art der hierbei entstehenden Niederschläge (oft Metallalbuminate genannt) ist noch nicht hinreichend aufgeklärt worden. In einigen Fällen scheint es sich um Verbindungen in stöchiometrischen Verhältnissen zu handeln; meistens scheint man aber der Ansicht zu sein, daß man es hier mit Adsorptionsverbindungen von Eiweiß mit Metallsalzen zu tun hat. Diese Verbindungen sind insofern irreversibel, als durch Verdünnung mit Wasser oder Entfernung des Salzes mittels Dialyse das unveränderte Eiweiß nicht wiedergewonnen wird. Auf der anderen Seite können solche Niederschläge, wenigstens in gewissen Fällen, in einem Überschuß der Salzlösung oder der Eiweißlösung sich wieder auflösen.

Die Ausfällung der Eiweißstoffe wie auch anderer löslichen Proteine durch Salze steht in naher Beziehung zu ihrer kolloiden Natur, und in dieser Hinsicht kann also auf das in dem Kapitel I Gesagte hingewiesen werden. Die Eiweißstoffe diffundieren im allgemeinen nicht oder nur sehr wenig durch eine tierische Membran und sind dementsprechend in den allermeisten Fällen von ausgeprägter kolloider Natur im Sinne GRAHAM'S. Sie gehören zu den hydrophilen Kolloiden; ihre Lösungen zeigen jedoch alle Übergänge von den typischen kolloiden zu den echten Lösungen. Als solche Übergänge sind besonders zu bezeichnen die Lösungen der unten zu besprechenden Albumosen und Peptone, welche Lösungen durch geringere Viskosität, größere Filtrations- und Diffusionsfähigkeit, geringere Fällbarkeit durch Alkohol, Nichtkoagulierbarkeit beim Sieden und geringere Neigung zur Ausflockung durch Salzzusätze ausgezeichnet sind. Über die Eiweißstoffe oder Proteine überhaupt als Kolloide vgl. man Kapitel I. Eine mehr ausführliche Besprechung der allgemeinen Chemie der Proteine findet man bei H. HANDOVSKY in OPPENHEIMERS Handb. d. Bioch. I, S. 555—595.

Diejenigen Eiweißstoffe, die der gewöhnlichen Ansicht nach in den tierischen Säften und Geweben vorgebildet sind und aus ihnen mit Erhaltung ihrer ursprünglichen Eigenschaften durch indifferente chemische Mittel isoliert werden können, nennt man native Eiweißstoffe. Aus den nativen Eiweißstoffen können durch Erhitzen, durch Einwirkung verschiedener chemischen Reagenzien, wie Säuren, Alkalien, Alkohol u. a., wie auch durch proteolytische Enzyme neue Eiweißmodifikationen mit anderen Eigenschaften entstehen. Diese neuen Eiweißstoffe nennt man zum Unterschied von den nativen denaturierte Eiweißstoffe.

Bei der Ausfällung mit Alkohol ist der Vorgang reversibel, denn der Niederschlag löst sich wieder bei unmittelbarer Verdünnung mit Wasser. Durch die Einwirkung des Alkohols werden indessen die Eiweißstoffe — einige leicht und rasch, andere schwieriger und mehr langsam — verändert; das Eiweiß löst sich dann nicht mehr in Wasser und ist denaturiert worden.

Beim Erhitzen der Lösung eines nativen Eiweißstoffes wird das Eiweiß bei einer für verschiedene Eiweißstoffe verschiedenen Temperatur denaturiert. Bei passender Reaktion und im übrigen günstigen äußeren Bedingungen können die meisten Eiweißstoffe dabei in fester Form als geronnenes oder „koaguliertes“

¹ Vgl. COHNHEIM, Chemie der Eiweißkörper, 3. Aufl. 1911; PINKUS, Journ. of Physiol. 27; W. PAULL, HOFMEISTERS Beiträge 3, S. 225; HASLAM, Journ. of physiol. 32.

Eiweiß sich ausscheiden. Da aber hierbei wie gesagt eine Denaturierung stattfindet, ist der Vorgang irreversibel. Diese Denaturierung findet schon vor der Koagulation statt; und nach J. LESLIE HARRIS¹ kann sie z. B. bei dem Ovalbumin dadurch direkt nachgewiesen werden, daß das denaturierte Eiweiß eine starke Nitroprussidnatriumreaktion (Zysteinreaktion) gibt, während das native Ovalbumin die Reaktion nicht oder nur äußerst schwach gibt. Die Temperatur, bei welcher die Gerinnung erfolgt, ist für denselben Eiweißstoff unter verschiedenen Versuchsbedingungen eine wechselnde. Die Gerinnungstemperatur bei neutraler Reaktion in neutralsalzhaltiger Lösung ist aber unter sonst gleichen Verhältnissen auch für verschiedene Eiweißstoffe eine verschiedene, und man hat deshalb in vielen Fällen diese Koagulationstemperatur als gutes Mittel zum Nachweis und zur Trennung verschiedener Eiweißstoffe benützt. Über die Brauchbarkeit dieses Mittels sind indessen die Ansichten geteilt, und ähnlich verhält es sich mit der Frage von dem Wesen der Hitzezerinnung, ihrer Beziehung zu dem isoelektrischen Punkte und den Bedingungen, unter welchen sie stattfindet (vgl. Kapitel 1).

Eine Denaturierung kann, wie gesagt, auch durch Einwirkung von Säuren, Alkalien oder Salzen der schweren Metalle, in gewissen Fällen sogar durch Wasser allein, ferner durch Einwirkung von Alkohol, Chloroform (SALKOWSKI) und Äther, durch starkes Schütteln (RAMSDEN), durch Zerreiben von eingetrocknetem, wasserlöslichem Eiweiß (E. HERZFELD und R. KLINGER) u. a. zustande kommen².

Eine Adsorption von Eiweißkörpern durch Kieselsäure und kolloides Eisenhydroxyd und auch durch Kaolin, kann vielfach stattfinden und zwar in solchem Umfange, daß man zur Enteiweißung einer Lösung des kolloiden Eisenhydroxyds oder des Schüttelns mit Kaolin sich bedienen kann (RONA und MICHAELIS)³. Daß die Eiweißstoffe als Schutzkolloide für Suspensionskolloide dienen können, ist schon in dem Kapitel 1 erwähnt worden. Ebenso kann eine Mastixsuspension durch überschüssige Eiweißlösung gegen die fallende Wirkung von Elektrolyten geschützt werden, während umgekehrt eine Eiweißlösung, mit reichlicher Menge Mastixemulsion gemischt, von verhältnismäßig geringen Elektrolytmengen gefällt wird. Auf diesem letzteren Verhalten gründet sich eine andere Enteiweißungsmethode von MICHAELIS und RONA⁴. Ein und dasselbe Adsorbens kann übrigens auf verschiedene gelöste Proteine eine verschiedene Wirkung ausüben (RAKUSIN)⁵.

Über die elektrische Ladung des Eiweißes unter verschiedenen Verhältnissen, die Wanderung desselben im elektrischen Stromgefälle und den isoelektrischen Punkt ist schon im Kapitel 1 berichtet worden.

Das Molekulargewicht der Eiweißstoffe hat man nach verschiedenen, mehr oder weniger unsicheren Methoden zu bestimmen versucht⁶. Daß die Eiweißstoffe ein hohes Molekulargewicht haben, scheint sicher zu sein; aber die Angaben über die Größe desselben schwanken bedeutend, und diese Größe ist natürlich für verschiedene Eiweißstoffe eine verschiedene. Für die bisher untersuchten eigentlichen Eiweißstoffe hat man Werte, die zwischen 4000—6000—10000 schwanken, gefunden. Für das kristallisierte Ovalbumin hat SÖRENSEN⁷ den Wert etwa 34000 gefunden.

Von allgemeinen Eiweißreaktionen gibt es eine große Anzahl. Hier können nur die wichtigsten angeführt werden. Um die Übersicht derselben zu erleichtern, werden sie hier auf folgende zwei Gruppen verteilt. Hierzu ist jedoch zu bemerken, daß die Fällungsreaktionen nicht nur für lösliche, eigentliche Eiweiß-

¹ Proc. roy. Soc. Ser. B. 94. ² Vgl. SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 31; FR. KRÜGER, Zeitschr. f. Biol. 41; LOEW und ASO, Bull. Coll. agric. Tokio 4; W. RAMSDEN, Zeitschr. f. physikal. Chem. 47 und Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894; E. HERZFELD und KLINGER, Bioch. Zeitschr. 78; W. WIECHOWSKI, Ebenda 81. ³ Bioch. Zeitschr. 5. ⁴ Ebenda 2, 3 u. 4. ⁵ M. A. RAKUSIN, Ber. d. deutsch. chem. Gesellschaft 56. ⁶ Vgl. insbesondere SCHULZ, Die Größe des Eiweißmoleküls, Jena 1903. ⁷ SÖRENSEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 106.

stoffe, sondern auch für andere, lösliche Proteine mehr oder weniger allgemein gültig sind. Die Färbungsreaktionen gelten mit einzelnen, später zu erwähnenden Ausnahmen für Proteine, lösliche oder unlösliche, überhaupt.

a) Fällungsreaktionen der Eiweißstoffe.

1. Die Koagulationsprobe. Eine alkalische Eiweißlösung gerinnt beim Sieden nicht, eine neutrale nur teilweise und unvollständig und die Reaktion muß deshalb etwas sauer sein. Man erhitzt die neutralisierte Flüssigkeit zum Sieden und setzt erst nach dem Aufkochen vorsichtig die passende Menge Säure zu. Es entsteht dabei ein flockiger Niederschlag, und das von ihm getrennte Filtrat ist bei richtiger Arbeit wasserklar. Verwendet man zu der Probe verdünnte Essigsäure, so kann man zu der siedend heißen Lösung, je nach dem Eiweißgehalte, auf je 10—15 ccm Flüssigkeit 1, 2—3 Tropfen, wenn vor dem Zusätze jedes neuen Tropfens zum Sieden erhitzt wird, zusetzen. Verwendet man dagegen verdünnte Salpetersäure (von 25%), so müssen auf die obengenannte Menge Flüssigkeit, ebenfalls erst nach vorausgegangenem Aufkochen, 15—20 Tropfen Salpetersäure zugesetzt werden. Setzt man nur wenige Tropfen Salpetersäure zu, so entsteht eine lösliche Verbindung von Säure und Eiweiß, welche erst von mehr Säure gefällt wird. Einer salzarmen Eiweißlösung soll man erst etwa 1% NaCl zusetzen, weil die Kochprobe sonst, besonders bei Anwendung von Essigsäure und Gegenwart von nur wenig Eiweiß, leicht mißglückt.

2. Fällbarkeit durch Alkohol. Die Lösung darf nicht alkalisch reagieren, sondern muß neutral oder schwach sauer sein. Sie muß außerdem eine genügende Menge Neutralsalz enthalten.

3. Von Neutralsalzen, wie Na_2SO_4 oder NaCl, bis zur Sättigung eingetragen, werden einige Eiweißstoffe, aber nicht alle, gefällt. Als allgemeines Fällungsmittel gilt jedoch das Ammoniumsulfat, bis zur Sättigung in der Flüssigkeit gelöst. Bei Gegenwart von freier Essigsäure oder Salzsäure können jedoch auch die obengenannten Salze, NaCl oder Na_2SO_4 , in genügender Konzentration ein allgemeines Fällungsmittel für Eiweißstoffe werden.

4. Fällbarkeit durch Metallsalze, wie Kupfersulfat, Eisenchlorid, neutrales und basisches Bleiazetat (in nicht zu großer Menge), Quecksilberchlorid u. a. Hierauf gründet sich die Anwendung des Eiweißes als Gegengift bei Vergiftungen mit Metallsalzen.

5. Fällung durch Mineralsäuren bei Zimmertemperatur. Das Eiweiß wird von den drei gewöhnlichen Mineralsäuren in passender Menge, nicht aber von Orthophosphorsäure gefällt. Wird Salpetersäure in einem Reagenzglaschen vorsichtig mit Eiweißlösung überschüttet, so tritt an der Berührungsstelle eine weiße, undurchsichtige Scheibe oder Schicht von gefällttem Eiweiß auf (HELLERS Eiweißprobe).

6. Fällbarkeit durch sog. Alkaloidreagenzien. Hierher gehören: die Fällbarkeit durch Metaphosphorsäure und Ferrozyanwasserstoffsäure, welche letztere Reaktion gewöhnlich mit Ferrozyankaliumlösung in essigsaurer Flüssigkeit ausgeführt wird; Fällbarkeit durch Phosphorwolframsäure oder Phosphormolybdänsäure bei Gegenwart von freier Mineralsäure; Fällbarkeit durch Kaliumquecksilberjodid oder Kaliumwismutjodid in einer mit Salzsäure angesäuerten Lösung; Fällbarkeit durch Gerbsäure in essigsaurer Flüssigkeit, wobei zu beachten ist, daß bei Abwesenheit von Neutralsalz oder bei Gegenwart von freier Mineralsäure die Fällung ausbleiben kann und daß man deshalb, um dieselbe hervorzurufen, in diesen Fällen etwas Natriumazetat zusetzen soll; Fällbarkeit durch Pikrinsäure nach Ansäuern mit einer organischen Säure. Das Eiweiß wird ferner gefällt von Trichloressigsäure in einer Konzentration von 2—5%, von Phenol,

Salizylsulfonsäure, Nukleinsäure, Taurocholsäure und Chondroitinschwefelsäure bei saurer Reaktion.

b) Färbungsreaktionen der Eiweißstoffe.

1. Die MILLONsche Reaktion¹. Eine Lösung von Quecksilber in Salpetersäure, welche etwas salpetrige Säure enthält, gibt in Eiweißlösungen einen Niederschlag, welcher bei Zimmertemperatur langsamer, beim Kochen dagegen rasch rot gefärbt wird und auch der Flüssigkeit eine stärkere oder schwächere rote Farbe geben kann. Auch feste Eiweißstoffe werden von dem Reagenze in derselben Weise gefärbt. Diese Reaktion rührt von dem Tyrosin her und wird auch mit anderen monohydroxylierten Benzolderivaten erhalten. Nach O. NASSE² verwendet man am besten eine wässrige Lösung von Merkuriazetat, welcher man beim Ausführen der Probe einige Tropfen einer 1%igen Lösung von Kalium- oder Natriumnitrit und nötigenfalls ein wenig Essigsäure zusetzt. 2. Xanthoproteinsäurereaktion. Mit starker Salpetersäure geben die Eiweißstoffe in der Siedehitze gelbe Flöckchen oder eine gelbe Lösung. Nach Übersättigen mit Ammoniak oder Alkalien wird die Farbe orangegelb, herrührend von der Einwirkung der Säure auf die Tyrosin- und Tryptophangruppen der Proteine. 3. Die Reaktion von ADAMKIEWICZ. Setzt man einem Gemenge von 1 Vol. konzentrierter Schwefelsäure und 2 Vol. Eisessig ein wenig Eiweiß zu, so wird die Flüssigkeit, langsamer bei Zimmertemperatur und rascher beim Erwärmen, schön rotviolett. Diese Reaktion kommt nach HOPKINS und COLE³ nur bei Anwendung von glyoxylsäurehaltigem Eisessig zum Vorschein. Nach den genannten Forschern ist es auch besser, Glyoxylsäure zu verwenden, die man sich leicht in der Weise bereiten kann, daß man in starke Oxalsäurelösung etwas Natriumamalgam wirft und nach beendeter Gasentwicklung filtriert. Einer verdünnten wässrigen Lösung der Säure setzt man den Eiweißstoff in Lösung oder in Substanz zu und läßt dann an der Seite des Reagenzglases die Schwefelsäure herunterfließen. Die Farbe tritt an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten oder bei fester Substanz nach Umschütteln auf. Diese Farbenreaktion, welche allgemein die Reaktion von ADAMKIEWICZ-HOPKINS genannt wird, rührt von dem Tryptophan her, und dementsprechend gibt der Leim (welcher kein Tryptophan enthält) nicht diese Reaktion. Über andere, von dem Tryptophan herrührende Reaktionen vgl. man unten diese Aminosäure.

Als weitere Farbenreaktionen sind zu nennen: 4. Die Biuretprobe. Setzt man einer Eiweißlösung erst Kali- oder Natronlauge und dann tropfenweise eine verdünnte Kupfersulfatlösung zu, so nimmt sie mit steigenden Kupfersalzmengen eine erst rötliche, dann rotviolette und zuletzt violettblaue Farbe an. 5. Von konzentrierter Salzsäure kann das Eiweiß beim Erhitzen mit violetter, oder wenn das Eiweiß erst mit warmem Alkohol ausgekocht und mit Äther gewaschen worden (L. LIEBERMANN)⁴, mit einer schön blauen Farbe gelöst werden. Diese blaue Farbe rührt indessen nach COLE⁵ von einer Verunreinigung des Äthers mit Glyoxylsäure her, welche mit der durch die Salzsäure abgespaltenen Tryptophangruppe reagiert. Die violette Farbe des nicht mit Äther gereinigten Eiweißes betrachtet man ebenfalls als eine Tryptophanreaktion

¹ Das Reagens erhält man auf folgende Weise: Man löst 1 Teil Quecksilber in 2 Teilen Salpetersäure von 1,42 spez. Gewicht zunächst in der Kälte, dann unter Erwärmen. Nach vollständiger Lösung des Quecksilbers fügt man zu 1 Vol. der Lösung 2 Vol. Wasser, läßt einige Stunden stehen und gießt die Flüssigkeit vom Bodensatze ab. ² Vgl. O. NASSE, Sitzber. d. Naturforsch.-Gesellsch. zu Halle 1879 und PFLÜGERS Arch. 83; vgl. ferner: VAUBEL und BLUM, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 57. ³ HOPKINS und COLE, Proc. roy. Soc. 68. Bezüglich dieser Reaktion vgl. man ferner A. HOMER, Bioch. Journ. 7; V. H. MOTTRAM ebenda und E. VOISENET, Chem. Zentralbl. 1919, 1. Techn. Teil. ⁴ Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1887. ⁵ Journ. of Physiol. 30.

mit dem aus (hexosehaltigem) Eiweiß durch Einwirkung, der konzentrierten Salzsäure entstandenen Furfurol (Oxymethylfurfurol). In ähnlicher Weise erklärt man auch die Reaktion 6, welche darin besteht, daß Eiweiß mit konzentrierter Schwefelsäure und Zucker in geringer Menge eine schöne rote Farbe gibt. 7. Von p-Dimethylaminobenzaldehyd und konzentrierter Schwefelsäure werden die Eiweißstoffe schön rotviolett oder dunkelviolett gefärbt (O. NEUBAUER und ROHDE)¹. Auch andere Aldehyde können vermittelt der Tryptophangruppe im Eiweiß Farbenreaktionen geben. Weitere Farbenreaktionen sind 8. die ARNOLDSche² Reaktion, Purpurviolettfärbung mit Nitroprussidnatrium und Ammoniak, eine Reaktion, die indessen nicht alle Eiweißstoffe geben und welche zu der Zysteingruppe in Beziehung steht, und 9. die Reaktion von ABDERHALDEN und SCHMIDT³, Blaufärbung mit Triketohydrindenhydrat beim Sieden (Ninhydrinreaktion). Diese Reaktion wird mit allen Verbindungen erhalten, die in α -Stellung zum Karboxyl eine Amidgruppe enthalten, und sie ist von besonderer Bedeutung für den Nachweis der Abbauprodukte der Proteine geworden. Sie wird aber auch mit vielen anderen Substanzen erhalten und kann zu fehlerhaften Schlüssen führen. Über die Brauchbarkeit der Methode zu quantitativen Bestimmungen vgl. man H. RIFFART⁴. Der Farbstoff kann nach ŠSADIKOV⁵ von Amylalkohol aufgenommen werden. Von Pikraminsäure, Reagens von OSTROMYSSLENSKI⁶, werden echte Eiweißstoffe und gewisse Albumoide braunrot gefärbt.

Die Biuretreaktion wird nicht nur mit Proteinen, sondern auch mit vielen anderen Stoffen erhalten. Nach H. SCHIFF⁷ kommt sie solchen Stoffen zu, welche die Amidgruppen CONH_2 , CSNH_2 , $\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ oder auch CH_2NH_2 zu einer Anzahl von zwei, entweder direkt durch ihre Kohlenstoffatome oder durch Vermittelung eines dritten Kohlenstoff- oder Stickstoffatoms aneinander gebunden, enthalten. Beispiele solcher Stoffe sind mehrere Diamide oder Aminoamide wie Oxamid, Biuret, Glyzinamid, α - und β -Aminobutyroamid, Asparaginsäureamid u. a., aber die Bedingungen für das Zustandekommen dieser Reaktion in den Eiweißstoffen sind trotzdem noch nicht klar. Die Biuretreaktion ist auch an und für sich kein entscheidender Beweis für die Proteinnatur einer Substanz — abgesehen davon, daß z. B. das Urobilin eine recht ähnliche Farbenreaktion gibt — und umgekehrt kann ein Eiweißstoff seine Proteinnatur beibehalten, trotzdem er, infolge einer Einwirkung von salpetriger Säure oder anderer Eingriffe, die Biuretreaktion nicht mehr gibt.

Einem und demselben Eiweißreagenz gegenüber können verschiedene Eiweißstoffe eine etwas verschiedene Empfindlichkeit zeigen, und es ist aus diesem Grunde nicht möglich, für jede einzelne Reaktion eine für alle Eiweißstoffe zutreffende Empfindlichkeitsgrenze anzugeben. Unter den Fällungsreaktionen nimmt (wenn man von den Peptonen und einigen Albumosen absieht) die HELLERSche Probe ihrer Empfindlichkeit (wenn sie auch nicht die empfindlichste Reaktion ist) und leichten Ausführung wegen einen hervorragenden Platz ein. Unter den Fällungsreaktionen dürften sonst die Fällung mit basischem Bleiazetat (bei sehr vorsichtiger und korrekter Arbeit), mit Alkohol, wie auch die Reaktionen unter Nr. 6, die empfindlichsten sein. Die Farbenreaktionen 1—4 zeigen eine mit der Reihenfolge, in welcher sie angeführt worden, abnehmende Empfindlichkeit⁸.

Keine Eiweißreaktion ist an und für sich charakteristisch, und bei der Untersuchung auf Eiweiß darf man deshalb auch nicht mit einer einzigen Reaktion sich begnügen. Es müssen vielmehr stets mehrere Fällungs- und Färbungsreaktionen in Anwendung kommen.

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 44. ² V. ARNOLD ebenda 70. ³ Ebenda 72, 85; K. NEUBERG, Bioch. Zeitschr. 56; W. HALLE, E. LÖWENSTEIN und E. PRZIBRAM ebenda 55; E. HERZFELD ebenda 59. ⁴ Ebenda 131. ⁵ Ebenda 141. ⁶ Chem. Zentralbl. 1916. I. 682 und II. 428. ⁷ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 29 u. 30. ⁸ Über die Fällungs- und Färbungsreaktionen der Eiweißstoffe mit Anilinfarbstoffen liegen ausführliche Untersuchungen von M. HEIDENHAIN, Pflügers Arch. 90 u. 96 vor.

Zur quantitativen Bestimmung der gerinnbaren Eiweißstoffe kann man mit Vorteil der Kochprobe mit Essigsäure sich bedienen, welche Probe bei sorgfältiger Arbeit so genaue Resultate liefert, daß das Filtrat mit der HELLERSchen Probe keine Eiweißreaktion gibt. Die Menge der zugesetzten Säure ist jedoch von großer Bedeutung, und mit Rücksicht hierauf kann auf die Arbeit von SÖRENSEN und E. JÜRGENSEN¹ hingewiesen werden. Die Fällung kann zur Stickstoffbestimmung nach KJELDAHL verwendet werden, und durch Multiplikation des gefundenen Stickstoffes mit 6,25 erhält man die Menge des Eiweißes. Man kann auch sämtliches Eiweiß mit Gerbsäure ausfällen und den Stickstoff der Fällung nach KJELDAHL bestimmen.

Zur Abscheidung des Eiweißes aus einer Flüssigkeit eignet sich in vielen Fällen sehr gut die Kochprobe mit Essigsäure. Muß man Erwärmung vermeiden, so kann man die Fällung mit Alkohol oder — wenn die Flüssigkeit alkoholfällbare Stoffe wie Glykogen enthält — die Ausfällung mit Trichloressigsäure verwenden. Sehr zu empfehlen ist für viele Fälle die Ausfällung mit Kaolin, gelöstem kolloidalem Eisenhydroxyd oder Mastixemulsion (vgl. S. 76).

Sowohl bei der Ausscheidung des Eiweißes wie bei der quantitativen Bestimmung desselben durch die Kochprobe hat man darauf zu achten, daß nach SPIRO² mehrere stickstoffhaltige Substanzen, wie Piperidin, Pyridin, Harnstoff u. a. die Koagulation des Eiweißes stören können.

Übersicht der wichtigsten Eigenschaften der verschiedenen Hauptgruppen von Eiweißstoffen.

Da man noch nicht die Charakterisierung der verschiedenen Eiweißgruppen auf einer verschiedenen Konstitution basieren kann, legt man im allgemeinen einer solchen Charakterisierung die verschiedenen Löslichkeits- und Fällbarkeitsverhältnisse derselben zugrunde. Da aber in diesen Hinsichten keine scharfen Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen bestehen, können auch keine scharfen Grenzen zwischen ihnen gezogen werden.

Albumine. Diese Eiweißstoffe sind in Wasser bei neutraler Reaktion löslich und werden durch Zusatz von ein wenig Säure oder Alkali nicht gefällt. Von größeren Mengen Mineralsäure wie auch von Metallsalzen werden sie dagegen niedergeschlagen. Die Lösung in Wasser gerinnt beim Sieden bei Gegenwart von Neutralsalzen, während eine sehr salzarme Lösung dagegen beim Sieden nicht gerinnt. Trägt man in die neutrale Lösung in Wasser NaCl oder MgSO₄ bis zur Sättigung bei Zimmertemperatur oder bei + 30° C hinein, so entsteht kein Niederschlag; setzt man dagegen der mit Salz gesättigten Lösung Essigsäure zu, so scheidet sich das Eiweiß aus. Von Ammoniumsulfat in Substanz, bis zur Halbsättigung eingetragen, wird eine Albuminlösung bei Zimmertemperatur nicht, bei Sättigung mit dem Sulfate dagegen vollständig, gefällt. Die Albumine sind unter den bisher untersuchten nativen Eiweißkörpern die schwefelreichsten (1,6—2,2% Schwefel). Soweit man sie bisher untersucht hat, liefern sie bei der Säurehydrolyse kein Glykokoll.

Globuline. Diese Eiweißkörper sind in der Regel unlöslich in Wasser, lösen sich aber in verdünnten Neutralsalzlösungen. Diese Lösungen scheiden im allgemeinen bei genügender Verdünnung mit Wasser das Globulin wieder unverändert aus; beim Erhitzen gerinnen sie. Die Globuline lösen sich in Wasser bei Zusatz von sehr wenig Säure oder Alkali und bei Neutralisation des Lösungsmittels scheiden sie sich wieder aus. Die Lösung in Minimum von Alkali wird meistens von Kohlensäure gefällt; von überschüssiger Kohlensäure kann aber der Niederschlag in gewissen Fällen wieder gelöst werden. Die neutralen, salzhaltigen Lösungen werden beim Sättigen mit NaCl oder MgSO₄ in Substanz

¹ Bioch. Zeitschr. 31. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 30.

bei Zimmertemperatur je nach der Art des Globulins teilweise oder vollständig gefällt. Von Ammoniumsulfat, bis zur halben Sättigung eingetragen, werden sie regelmäßig gefällt. Die Globuline enthalten eine mittlere Menge Schwefel, meistens nicht unter 1%. Zum Unterschied von den Albuminen liefern sie unter den hydrolytischen Spaltungsprodukten Glykokoll, und nach FR. OBERMAYER und R. WILLHEIM¹ sollen sie regelmäßig eine im Verhältnis zu der Gesamtzahl der N-Atome kleinere Anzahl von formoltitrierbaren, endständigen NH₂-Gruppen als die Albumine enthalten.

Eine scharfe Grenze zwischen Globulinen und Albuminen kann man aus ihren Eigenschaften nicht ziehen, was besonders daraus hervorgeht, daß, wie namentlich MOLL² gezeigt hat, das Serumalbumin durch schwache Alkaliwirkung in der Wärme gewisse Eigenschaften der Serumglobuline annimmt. Daß es hier nur um eine Änderung der äußeren Eigenschaften der Albumine zu größerer Ähnlichkeit mit denjenigen der Globuline und nicht um einen wahren Übergang des glykokollfreien Albumins in glykokollhaltiges Globulin sich handelt, ist ohne weiteres offenbar und geht auch aus besonderen Beobachtungen³ hervor. Zur Prüfung der Identität, bzw. Nichtidentität nahestehender Eiweißstoffe hat H. E. WOODMAN⁴ eine Methode ausgearbeitet, die auf ihrem verschiedenen Verhalten bei der Razemisation in alkalischer Lösung basiert. Nach diesem Verfahren hat er gefunden, daß Albumine und Globuline ganz verschiedene Proteine sind. Die scheinbare Umwandlung des Albumins in Globulin ist also ein lehrreiches Beispiel von der untergeordneten Bedeutung der Löslichkeits- und Fällbarkeitsverhältnisse als Unterscheidungsmerkmale zwischen verschiedenen Gruppen von Eiweißstoffen.

Ebenso schwer wie zwischen Globulinen und Albuminen läßt sich auf Grund der Löslichkeitsverhältnisse eine scharfe Grenze zwischen Globulinen und Albuminaten ziehen. Mehrere Globuline gehen äußerst leicht durch Einwirkung von sehr wenig Säure, wie auch beim Stehen unter Wasser in ausgefälltem Zustande, in Albuminate über und werden dabei unlöslich in Neutralsalzlösung. OSBORNE⁵, welcher diese Verhältnisse am eingehendsten an dem Edestin (aus Hanfsamen) studiert hat, betrachtet das in Salzlösung unlöslich gewordene Globulin, „Globan“, als eine Zwischenstufe bei der Albuminatbildung, welche durch die hydrolysierende Wirkung der H-Ionen des Wassers bzw. der Säure entsteht.

Phosphoproteine bezeichnet eine Gruppe von phosphorhaltigen Eiweißstoffen, die im Tier- und Pflanzenreiche verbreitet vorkommen und welche teils die Nukleoalbumine und teils die wenig studierten Lezithalbumine umfaßt.

Nukleoalbumine, dessen am meisten studierter Repräsentant das Kasein ist, nennt man Eiweißstoffe, die wie ziemlich starke Säuren sich verhalten, in Wasser fast unlöslich, aber in schwach alkalischen Flüssigkeiten leicht löslich sind und trotz vollständiger Abwesenheit von Phosphatiden noch Phosphor enthalten. Bezüglich ihrer Löslichkeits- und Fällbarkeitsverhältnisse stehen einige den Globulinen sehr nahe. Andere stehen den Alkalialbuminaten näher, unterscheiden sich aber von beiden vor allem dadurch, daß sie Phosphor im Eiweißmoleküle enthalten. Durch ihren Gehalt an Phosphor stehen sie wiederum den Nukleoproteiden näher, unterscheiden sich aber von ihnen dadurch, daß sie bei ihrer Spaltung keine Purinbasen liefern. Bisher hat man auch aus den Nukleoalbuminen keine, den Nukleinsäuren entsprechenden eiweißfreien Pseudonukleinsäuren, sondern nur phosphorreiche Säuren erhalten, die immer Eiweißreaktionen gaben. Aus dem Grunde können die Nukleoalbumine nicht den Proteiden zugezählt werden. Bei der Pepsinverdauung hat man aus den meisten

¹ Bioch. Zeitschr. 38. ² HOFMEISTERS Beiträge 4 u. 7. ³ OBERMAYER und WILLHEIM, l. c.; R. GIBSON, Journ. of biol. Chem. 12; H. W. BYWATERS und Mitarbeiter, Journ. of Physiol. 47. ⁴ Bioch. Journ. 15. ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 33.

Nukleoalbuminen einen phosphorreichereren Eiweißstoff abspalten können, den man Para- oder Pseudonuklein genannt hat. Die Annahme, daß das Pseudonuklein eine Verbindung von Eiweiß mit Metaphosphorsäure sei, hat durch die Untersuchungen von GIERTZ¹ als unrichtig sich erwiesen.

Die Abscheidung von Pseudonuklein bei der Pepsinverdauung ist allerdings für die Nukleoalbumingruppe charakteristisch; das Nichtauftreten einer Pseudonukleinfällung schließt aber nicht ganz die Anwesenheit eines Nukleoalbumins aus. Ob und in welchem Umfange eine solche Abspaltung stattfindet, hängt nämlich von der Intensität der Pepsinverdauung, von dem Säuregrade und der Relation zwischen Nukleoalbumin und Verdauungsflüssigkeit ab. Die Ausscheidung eines Pseudonukleins kann also, wie SALKOWSKI gezeigt hat, selbst bei der Verdauung des gewöhnlichen Kaseins ausbleiben, und aus dem Frauenmilchkasein haben einige überhaupt kein Pseudonuklein erhalten (WRÓBLEWSKI u. a.)². Das für diese Gruppe von Eiweißstoffen wesentlichste ist also der Gehalt an Phosphor und die Abwesenheit von Purinbasen unter den Spaltungsprodukten derselben.

Die Nukleoalbumine können leicht teils mit Nukleoproteiden und teils mit phosphorhaltigen Glykoproteiden verwechselt werden. Von jenen unterscheiden sie sich dadurch, daß sie beim Sieden mit Säuren keine Purinbasen liefern, von diesen dagegen dadurch, daß sie bei derselben Behandlung keine reduzierende Substanz geben.

NEUBERG und Mitarbeiter³, welche die Phosphorylierung von Aminosäuren, Peptonen, Albumosen und anderen Proteinen durch Einwirkung von POCl_3 ausgeführt haben, konnten dabei Phosphoproteine darstellen, welche den natürlichen nahe stehen und sogar, dem Kasein ähnelnd, bei Gegenwart löslicher Kalksalze durch Labferment zum Gerinnen gebracht werden können.

Lezithalbumine. Bei der Darstellung gewisser Eiweißstoffe erhält man oft stark lezithinhaltige Produkte, aus denen das Lezithin (bz.w die Phosphatide siehe Kapitel 4) äußerst schwierig oder nur unvollständig mit Alkoholäther zu entfernen ist. Ein solcher, stark lezithinhaltiger Eiweißstoff ist das Ovovitellin (Kapitel 13), welches HOPPE-SEYLER als eine Verbindung zwischen Eiweiß und Lezithin aufgefaßt hat. Andere ähnliche Substanzen kommen im Blutserum und im Fischei vor und sind mit dem von LIEBERMANN eingeführten Namen Lezithalbumine bezeichnet worden. Die Lezithalbumine zeigen oft die Löslichkeitsverhältnisse der Globuline und sind also in verdünnter Kochsalzlösung leicht löslich.

Wie leicht aber diese Löslichkeit verändert werden kann, geht aus dem Verhalten des Nukleoalbumins des Barscheies hervor. Dieses Nukleoalbumin, welches reichliche Mengen Lezithin enthält, ist leicht löslich in verdünnter NaCl-Lösung, wird aber bei Zimmertemperatur durch 0,1% HCl fast momentan und ohne Abspaltung von Lezithin derart verändert, daß es in verdünnter Kochsalzlösung unlöslich wird (HAMMARSTEN)⁴.

Bezüglich der Menge der durch Hydrolyse abspaltbaren Aminosäuren hat man bisher nichts für die Phosphoproteine besonders Charakteristisches, welches sie von anderen Gruppen unterscheidet, gefunden. Die Glieder dieser Gruppe weichen aber nicht unwesentlich voneinander ab, indem man z. B. Glykokoll aus dem Vitellin, nicht aber aus dem Kasein abgespaltet hat.

Die folgenden zwei Tabellen zeigen die Menge von Aminosäuren, die man aus einigen teils animalischen und teils vegetabilischen Eiweißstoffen erhalten hat. In Anbetracht der großen Schwierigkeiten, mit welchen die quantitative Bestimmung mehrerer Aminosäuren verknüpft ist, sind diese Zahlen nicht als genaue anzusehen. In mehreren Fällen hat man nach verschiedenen Methoden gearbeitet, deren relativen Wert man noch nicht sicher beurteilen kann, und dies erklärt in mehreren Fällen die großen Schwankungen der für eine und dieselbe Aminosäure in derselben Proteinsubstanz gefundenen Zahlen. Die in den Tabellen enthaltenen Zahlen sind so zahlreichen verschiedenen Arbeiten entnommen,

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 28. ² SALKOWSKI, PFLÜGERS Arch. 63; WRÓBLEWSKI, Beiträge zur Kenntnis des Frauenkaseins. Inaug.-Diss. Bern 1894. ³ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 43 und Bioch. Zeitschr. 26 u. 60. ⁴ Skand. Arch. f. Physiol. 17.

daß weder eine eingehende Kritik derselben noch ein Hinweis auf die Literatur hier Platz finden kann.

Aminosäuren in 100 Gew.-Teilen	Serum- albumin	Oval- bumin	Serum- globuline	Fibrin	Kasein
Glykokoll	0,0	0,0	3,5	3,0	0,0
Alanin	2,7	2,2—3	2,2	3,6	0,9—1,5
Serin	0,6	—	—	0,8	0,23—0,5
Zystin	2,5—4,23	0,5—0,88	1,2—2,3	1,0—3,7	0,06—1,75
Valin	—	1—2,5	2,0	1,0	1,0—7,2
Leuzine	20,0	7—10,7	15—18,7	15,0	10,7
Phenylalanin	3,1	4,5—5,17	3,8	2,5	3,2
Tyrosin	2,1—5,7	1—6	2,5—6,6	3,5—7,5	3,5—6,8
Asparaginsäure	3,1	1,8	2,5	2,0	1,3
Glutaminsäure	7,7	9,0	8,5	10,4	11—15,6
β -Oxyglutaminsäure	—	—	—	—	10,5
l-Prolin	1,04	2,5—3,6	2,8	3,6	3,1—6,7
Oxyprolin	—	—	—	—	0,25
Tryptophan	1,35	1,23—2,5	4,0	2,9—5,3	1,5—2,0
Histidin	3,4	1,71	2,8	6,4	2,6—3,8
Arginin	4,9	2—4,9	3,95	7,4	4,53—4,8
Lysin	13,2	2—3,8	8,95	11,1	5,8—7,7

Die im Pflanzenreiche, hauptsächlich in Samen und Knollen, vorkommenden Proteine sind zu großem Teil Globuline, welche in ihren wesentlichen Eigenschaften den Tierglobulinen entsprechen. Daneben kommen auch viel weniger reichlich Samenproteine vor, welche, wie die Albumine, in Wasser löslich sind, während sie in ihrem Verhalten zu gewissen Salzen den Globulinen ziemlich nahe stehen. Inwieweit die phosphorhaltigen pflanzlichen Eiweißstoffe ihren Phosphorgehalt nur Beimengungen zu verdanken haben oder den tiori-

Aminosäuren in 100 Gew.-Teilen	Edestin	Legumin	Hordein	Gliadin	Zein
Glykokoll	3,8	0,38	0,0	0,0—0,68	0,0
Alanin	3,6	2,1	0,43	2—2,5	3,8—9,8
Serin	0,33	0,53	—	0,13	1,02
Zystin	0,25—0,7	—	1,18	0,45—2,3	0,5
Valin	5,6	1,0	0,13	0,3—3,34	1,9
Leuzine	21	8,0	5,67	6,6	19,6—25
Phenylalanin	2,5	3,75	5,03	2,35—2,6	6,6—7,6
Tyrosin	2,1—5,7	1,5—6	1,67	1,2—3,5	3,5—10,1
Asparaginsäure	4,5	5,3	—	0,58—1,2	1,8
Glutaminsäure	14—18,7	13,8—17	43,2	37—43,7	26,2—31,3
β -Oxyglutaminsäure	—	—	—	—	2,5
l-Prolin	1,7	3,2	13,7	2,4—13,22	9,0
Oxyprolin	2,0	—	—	—	—
Tryptophan	0,38—1,4	—	—	1,14	—
Histidin	2,2	1,7—2,42	2,27	1,7—2,19	0,82
Arginin	11,7—14	10,1—11,7	2,82	2,97—3,4	1,55
Lysin	1—1,65	4,3—5	0,89	0—1,2	0,0

schen Phosphoproteinen verwandt sind, ist noch nicht hinreichend klargelegt worden. Dagegen kommen in den Samen auch Proteine vor, welche in dem Tierreiche keine entsprechenden Repräsentanten haben, und als solche sind in erster Linie die Prolamine zu nennen. Sie sind in Alkohol löslich und außerdem dadurch charakterisiert, daß sie bei der Hydrolyse nur wenig oder kein Lysin geben.

In der tabellarischen Übersicht der Hydrolyseprodukte vegetabilischer Eiweißstoffe findet man als Beispiele von Globulinen das Edestin aus Hanfsamen und das Legumin aus Erbsen. Zu der Prolamingruppe gehören die drei übrigen, das Hordein aus Gerste, das Gliadin aus Weizen und das Zein aus Maiskörnern.

Koagulierte Eiweißstoffe. Das Eiweiß kann auf verschiedene Weise wie durch Erhitzen, durch Einwirkung von Alkohol, besonders bei Gegenwart von Neutralsalz, von Chloroform, Äther, Metallsalzen, ferner durch anhaltendes Schütteln seiner Lösung und in gewissen Fällen, wie bei dem Übergange von Fibrinogen in Fibrin (vgl. Kapitel 5), durch Enzyme in den geronnenen Zustand übergeführt werden. Die Natur des bei der Gerinnung stattfindenden Vorganges ist nicht sicher bekannt. Die geronnenen Eiweißstoffe sind unlöslich in Wasser, Neutralsalzlösung und verdünnten Säuren bzw. Alkalien bei Zimmertemperatur. Von weniger verdünnten Säuren oder Alkalien werden sie besonders in der Wärme gelöst und in Albuminate umgewandelt.

Koagulierte Eiweißstoffe scheinen aber auch in den tierischen Geweben vorzukommen. Man findet wenigstens in vielen Organen, wie in der Leber und anderen Drüsen, Eiweißstoffe, die weder in Wasser, verdünnten Salzlösungen oder sehr verdünntem Alkali löslich sind und die erst unter Denaturierung von etwas stärkerem Alkali gelöst werden.

Histone sind basische Eiweißstoffe, die gewissermaßen zwischen den viel stärker basischen Protaminen (s. unten) und den eigentlichen Eiweißstoffen stehen. Ihr Gehalt an Stickstoff wechselt von 16,5—19,8% und ist in einigen Histonen nicht höher als in anderen, namentlich pflanzlichen, Eiweißstoffen. Dagegen sind sie nach KOSSEL und KUTSCHER und LAWROW reicher an basischem Stickstoff und insbesondere liefern sie mehr Arginin als andere Eiweißstoffe. KOSSEL hat als erster einen besonderen, stickstoffreichen Eiweißstoff (aus den roten Blutkörperchen des Gänseblutes) isoliert, der von Ammoniak gefällt wird und wegen seiner Ähnlichkeit in gewissen Hinsichten mit dem Pepton (im älteren Sinne) von ihm Histon genannt wurde. Dann hat man als Histone untereinander recht verschiedenartige Substanzen beschrieben, die man aus Nukleohiston (LILIENTFELD), Hämoglobin (Globin nach SCHULZ), Spermatozoen von Makrele (Skrombron nach BANG), Kabeljau (Gadushiston nach KOSSEL und KUTSCHER), Quappe (Lotahiston, EHRSTRÖM) und Seeigel (Arbacin, MATHEWS) gewonnen hat und die wahrscheinlich nicht alle, besonders nicht das obengenannte Globin, wahre Histone sind¹.

Die Histone haben in den Fällen, in welchen man sie darauf geprüft hat, als schwefelhaltig sich erwiesen, aber sie geben nicht (wenigstens nicht alle) die Schwefelbleireaktion mit Alkali und Bleiazetat. Sie geben die Biuretreaktion, aber regelmäßig eine nur schwache MILLONsche Reaktion. Das von KOSSEL zuerst studierte Gänsebluthiston zeigte unter anderen folgende drei Reaktionen. Die neutrale salzfreie Lösung: 1. gerann nicht beim Sieden, 2. gab mit Ammoniak einen im Überschuß des Fällungsmittels unlöslichen Niederschlag, 3. gab mit Salpetersäure einen Niederschlag, der beim Erwärmen verschwand und beim Erkalten wieder zum Vorschein kam.

Diesen drei Reaktionen gegenüber zeigen indessen die verschiedenen Histone ein ungleiches Verhalten, und diese Reaktionen sind also nicht für das Histon spezifisch. Dagegen scheinen alle Histone durch Alkaloidreagenzien bei neutraler

¹ KOSSEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 8 und Sitz.-Ber. d. Gesellsch. zur Beförderung d. ges. Wiss. zu Marburg 1897; KOSSEL und KUTSCHER ebenda 1900 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 31; D. LAWROW, Ebenda 28 und Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 34; LILIENTFELD, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18; FR. SCHULZ, Ebenda 24; BANG, Ebenda 27; EHRSTRÖM, Ebenda 32; MATHEWS, Ebenda 23.

Reaktion gefällt zu werden und sie rufen ferner in Eiweißlösungen Fällungen hervor. Diese zwei Reaktionen sind indessen ebenfalls nicht spezifisch für die Histone, denn die Protamine verhalten sich in derselben Weise. Von diesen letzteren unterscheiden sich jedoch die Histone durch einen viel geringeren Gehalt an Basenstickstoff, wie auch wahrscheinlich immer durch einen Gehalt an Schwefel. Auch wahre Eiweißstoffe, wie das „Edestan“ OSBORNE¹, können indessen die obengenannten zwei Reaktionen geben, und es ist also nicht möglich, durch qualitative Reaktionen allein eine Substanz sicher als ein Histon zu charakterisieren. Auch der große Gehalt der Histone an basischem Stickstoff und besonders an Arginin ist kein sicheres Unterscheidungsmerkmal. Das Histon liefert höchstens etwas mehr als 40% basischen Stickstoff; aber etwa dieselbe Menge, 39% vom Gesamt-N, liefert eine Heteroalbumose. Das Gadushiston liefert höchstens 14—15,5% Arginin und das Lotahiston nur 12% davon. Ebenso reich an Arginin als gewisse Histone ist indessen auch das Pflanzeneiweiß Exzelsin mit 14,14% Arginin (OSBORNE und Mitarbeiter)². Das für die Histone Charakteristische scheint nach KOSSEL darin zu liegen, daß sie die obengenannten Reaktionen geben und gleichzeitig einen hohen Gehalt an Hexonbasen, namentlich Arginin, zeigen. Der Argininstickstoff beträgt etwa 25, der Lysin-N 7—8,5 und der Histidin-N 1,8—4,5% von dem Gesamtstickstoffe. Es ist auch bisher kein anderes Eiweiß, außer gewissen Protaminen, bekannt, welches gleichzeitig so viel Arginin und Lysin wie die Histone liefert. Bei der Hydrolyse liefern die Histone, wie die eigentlichen Eiweißstoffe und zum Unterschied von den Protaminen, eine große Anzahl von Monoaminosäuren. ABDERHALDEN und RONA³ erhielten aus Thymushiston: Leuzin 11,8, Alanin 3,46, Glykoll 0,50, Prolin 1,46, Phenylalanin 2,20, Tyrosin 5,20 und Glutaminsäure 0,53%.

Bei der Pepsinverdauung liefern nach KOSSEL und PRINGLE⁴ die Histone sog. Histopecton, welches ebenfalls reichlich 25% von dem Gesamtstickstoffe als Argininstickstoff enthält. Dieses Histopecton gibt zum Unterschied von den Protaminen mit Eiweiß in neutraler oder ammoniakalischer Lösung keine Niederschläge, wird aber bei neutraler Reaktion von Natriumpikrat gefällt. Diese Eigenschaft wird zu seiner Isolierung benützt. Außer dem nun genannten Histopecton entstehen nach K. FELIX bei der Pepsinverdauung des Thymushistons vier andere peptonartige Substanzen von verschiedenartiger Zusammensetzung. Aus der Darmschleimhaut hat ferner FELIX ein basisches Eiweißspaltungsprodukt dargestellt, und andere nahestehende Produkte sind von ihm aus Lymphdrüsen, Thymus und Magenschleimhaut (von Schwein) dargestellt worden⁵.

Nach KOSSEL sind die Histone wahrscheinlich Zwischenglieder zwischen Protaminen und Eiweißstoffen bei dem Abbau der letzteren, und wenn dies der Fall ist, kann es kein Wunder nehmen, wenn man keine scharfen Unterschiede zwischen Histon und Eiweiß gefunden hat und wenn man folglich keine klare und präzise Definition des Begriffes Histon geben kann. Das für die Histone Wesentliche ist jedenfalls der basische Charakter derselben.

Protamine. In naher Beziehung zu den eigentlichen Eiweißstoffen stehen die von MIESCHER entdeckten Protamine, welche von KOSSEL als die einfachsten Eiweißstoffe oder als Kerne der Proteine bezeichnet wurden. Bisher hat man sie nur in Fischsperma in Verbindung mit Nukleinsäure gefunden⁶, und die Untersuchungen von KOSSEL und WEISS⁷ haben es sehr wahrscheinlich gemacht, daß

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 33. ² Amer. Journ. of Physiol. 19 u. 23. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 41. ⁴ Ebenda 49. ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 116, 120, 135. ⁶ In neuerer Zeit hat allerdings NELSON (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 59) aus der Thymusdrüse einen von ihm „Thymamin“ genannten Stoff dargestellt, der ein Protamin sein soll. Ganz überzeugende Beweise für die Protaminnatur dieses Stoffes hat er jedoch nicht geliefert. ⁷ Zeitschr. f. physiol. Chem. 52.

das Material, aus welchem das Protamin entsteht, wenigstens beim Lachse das abgebaute Muskeleiweiß ist. Man kann auch sehr in Frage setzen, ob die Protamine an die Seite der eigentlichen Eiweißstoffe zu stellen sind und ob es nicht viel richtiger wäre, dieselben als abgebautes Eiweiß oder als Bruchstücke von solchem zu betrachten. Der allgemein üblichen Sitte gemäß werden sie indessen hier zusammen mit den eigentlichen Eiweißstoffen abgehandelt.

Von MIESCHER¹ wurde das Protamin im Lachssperma entdeckt. Später haben KOSSEL und seine Schüler ähnliche basische Stoffe aus dem Sperma von Hering, Stör, Makrele, Barsch, Hecht und anderen Fischen isoliert und näher studiert. Da alle diese Stoffe nicht identisch sind, benützt KOSSEL den Namen Protamine als Gruppennamen, und man nennt die verschiedenen Protamine je nach dem Ursprung Salmin, Klupein, Skombrin, Sturin, Perzin, Esozin, Zyprinin, Zyklopterin, Krenilabrin usw.

Die Protamine unterscheiden sich von den anderen Proteinen wesentlich dadurch, daß sie als Spaltungsprodukte hauptsächlich Diaminosäuren, darunter immer reichlich — mehrere Protamine ausschließlich — Arginin, aber nur wenig Monoaminosäuren liefern. Eine Ausnahme hiervon machen jedoch die Zyprinine, welche durch einen verhältnismäßig niedrigen Gehalt an Arginin und einen hohen Lysingehalt sich auszeichnen. Ihr Gehalt an Basenstickstoff betrug höchstens 39% von dem Gesamtstickstoffe, während er in den echten Protaminen gegen 89% beträgt, und die Zyprinine dürften deshalb eher als Zwischenglieder zwischen Histonen und Protaminen anzusehen sein.

Die echten Protamine sind stark basische Substanzen, reich an Stickstoff (gegen 30% oder mehr) und von hohem Molekulargewicht. Sie haben untereinander eine verschiedene Zusammensetzung, die man noch nicht durch endgültige Formeln hat ausdrücken können. Beim Sieden mit verdünnter Mineralsäure wie auch bei der Trypsinverdauung liefern die Protamine zuerst peptonähnliche Substanzen, Protone, aus denen durch weitere Spaltung einfachere Produkte (Aminosäuren) hervorgehen. Alle Protamine liefern Arginin. Lysin hat man in dem Sturin und in dem Krenilabrin, welches jedoch kein echtes Protamin zu sein scheint, gefunden. Histidin kommt ebenfalls in Sturin vor und ist außerdem in den Perzinen von KOSSEL nachgewiesen worden.

Die Menge des Arginins ist in den zwei echten Protaminen Salmin und Klupein resp. 87,4 und 82,2, in dem Sturin dagegen nur 58,2%. Dieses Protamin enthält 12,9% Histidin nebst 12% Lysin und außerdem die zwei Monoaminosäuren Alanin und Leuzin. Das Klupein enthält 4 Monoaminosäuren, nämlich Alanin, Serin, Aminovaleriansäure und Prolin. Außer den nun genannten Aminosäuren hat man auch in einigen Protaminen Tyrosin gefunden, aber nach KOSSEL enthält jedes Protamin in der Regel nur 2 oder 3 Aminosäuren. Das für die Protamine Gemeinsame ist sonst nach ihm, daß in ihnen auf je 3 Bausteine 2 basische Äquivalente entfallen. So erhält man z. B. bei der Hydrolyse des Salmins auf je 2 Moleküle Arginin je 1 Molekül einer Monoaminosäure. Die Protone (von der Salmingruppe) sind nach KOSSEL symmetrisch gebaute Diarginide mit einer Monoaminosäure: Diarginylserin, Diarginylprolin usw., und diese Diarginide sind dann zu Protaminen vereinigt. So hat man nach KOSSEL z. B. in dem Klupein das Vorhandensein von Diarginylalanin, Diarginylserin, Diarginylprolin und Diarginylvalin anzunehmen (KOSSEL und PRINGLE). Wenn man die drei Hexonbasen Arginin, Histidin und Lysin mit resp. a, h, l und die Monaminosäuren mit m bezeichnet, sind die allermeisten Protamine nach dem Typus a₂m, die

¹ Über die Protamine vergleiche man: MIESCHER in den histochemischen und physiol. Arbeiten von FR. MIESCHER, Leipzig 1897; SCHMIEDEBERG, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 37 und vor allem die zahlreichen Arbeiten von KOSSEL und Mitarbeitern (Literatur s. STEUDEL in Handb. d. biol. Arbeitsmethoden Abt. I, Teil 8).

Perzine nach dem Typus $(ah)_2m$ und das Sturin nach dem Typus $(ahl)_2m$ gebaut¹.

Wie oben angedeutet, hat die Methylierung der Protamine zu auffallenden Resultaten geführt. So fand nämlich EDLBACHER² für Klupein (Typus a_2m) und Sturin (Typus $(ahl)_2m$) die gleiche Methylzahl 24, für zwei Salmine (ebenfalls Typus a_2m) dagegen die Zahl rund 9, während bei Esozin und Skombrin (beide vom Typus a_2m) überhaupt keine Methylierung stattfand. Eine Erklärung dieser unerwarteten Resultate kann man noch nicht geben; sie zeigen aber, daß man mit Hilfe von der Methylzahl, namentlich bei einem Vergleich mit anderen bekannten Verhältnissen, wie z. B. der Formolzahl, scheinbar ganz gleichartige Eiweißsubstanzen voneinander in exakter Weise unterscheiden kann.

Die Lösungen der Protamine in Wasser reagieren alkalisch und haben die Eigenschaft, mit ammoniakalischen Lösungen von Eiweiß oder primären Albumosen Niederschläge zu geben, die indessen nicht wie man früher annahm als Histone aufzufassen sind. Die Salze mit Mineralsäuren sind in Wasser löslich, aber in Alkohol und Äther unlöslich. Sie können durch Neutralsalze (NaCl) mehr oder weniger leicht ausgesalzen werden. Unter den Salzen der Protamine sind besonders wichtig das Sulfat, das Pikrat und das Platinchloriddoppelsalz, welche für die Darstellung der Protamine benutzt werden können. Die Protamine sind wie die Eiweißstoffe linksdrehend; bei Einwirkung von Alkali nimmt aber die Drehung ab oder verschwindet, was nach KOSSEL und F. WEISS wenigstens zum Teil von einer Razemisierung der Hexonbasen, insbesondere des Arginins innerhalb des Protaminmoleküls herrührt. Die Protamine geben sehr schön die Biuretprobe aber, mit Ausnahme von Thynnin, Xiphidin, Zyklopterin, β -Zyprinin und Krenilabrin, nicht die MILLONSche Reaktion. Die Protaminsalze werden in neutraler und sogar schwach alkalischer Lösung durch phosphorwolframsaures, pikrinsaures, chromsaures und ferrozyanwasserstoffsäures Alkali gefällt.

Zur Darstellung der Protamine extrahiert man nach KOSSEL die mit Alkohol-äther extrahierten Spermaköpfe mit verdünnter Schwefelsäure (1–2%), filtriert und fällt mit dem vierfachen Volumen Alkohol. Das Sulfat kann durch wiederholtes Auflösen in Wasser und Ausfällen mit Alkohol — wenn nötig nach vorausgegangener Überführung in das Pikrat — gereinigt werden. Die näheren Angaben findet man in den Arbeiten von KOSSEL. Zur Analyse eignet sich besonders gut das Platindoppelsalz.

B. Albumoide oder Proteinoide.

Unter diesen Namen hat man seit lange eine Anzahl von Proteinen zusammengeführt, die man nicht ohne Schwierigkeit in irgend eine der anderen Gruppen hat einpassen können. Die meisten und am besten studierten unter ihnen sind wichtige Bestandteile des tierischen Gerüsts oder der tierischen Hautgebilde. Andere sind erhärtete Sekrete und alle kommen sie in der Regel im Tierreiche im ungelösten Zustande vor. Sie sind ferner in den meisten Fällen durch eine große Resistenz gegen die proteinlösenden Reagenzien oder gegen chemische Agenzien im allgemeinen ausgezeichnet, und sie sind auch auf Grund dieser äußeren Eigenschaften als eine besondere Gruppe zusammengeführt worden. In rein chemischer Hinsicht gibt es gar keinen Grund, diese Stoffe als eine besondere Gruppe von den eigentlichen Eiweißstoffen zu trennen. Die meisten der zu der Albumoidgruppe gehörenden Stoffe sind in der Übersicht S. 72 aufgenommen worden.

Die Keratine. Keratin hat man den Hauptbestandteil der Horngewebe, der Epidermis, der Haare, Wolle, Nägel, Hufe, Hörner, Federn, des Schildpatts usw. genannt. Keratin findet sich auch als Neurokeratin (KÜHNÉ) in Gehirn und Nerven. Die Schalenhaut des Hühnereies rechnet man auch allgemein zu

¹ KOSSEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 88; vgl. auch R. E. Gross, ebenda 120. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 107.

den Keratinen, und nach NEUMEISTER¹ gehört die organische Grundsubstanz der Eierschalen verschiedener Wirbeltiere in den meisten Fällen der Keratingruppe an.

Wie es scheint, gibt es mehrere Keratine, welche eine Gruppe von Stoffen bilden. Dieser Umstand, wie auch die Schwierigkeit, das Keratin aus den Geweben in reinem Zustande ohne teilweise Zersetzung zu isolieren, dürfte eine genügende Erklärung für die Schwankungen der gefundenen elementären Zusammensetzung abgeben. Es werden hier als Beispiele die Analysen einiger keratinreichen Gewebe und Keratine angeführt².

	C	H	N	S	O	
Menschenhaare . .	43,72	6,34	15,06	4,95	29,93	(RUTHERFORD und HAWK)
Nägel	51,0	6,94	17,51	2,80	21,85	(MULDER)
Neurokeratin . .	56,11-58,45	7,26-8,02	11,46-14,32	1,63-2,24	—	(KÜHNE)
Neurokeratin . .	56,61	7,45	14,17	2,27	—	(ARGIRIS)
Horn (Mittelzahl) .	50,86	6,94	—	3,20	—	(HORBACZEWSKI)
Schildpatt . . .	54,89	6,56	16,77	2,22	19,56	(MULDER)
Schalenhaut (Hühnerrei) . . .	49,78	6,64	16,43	4,25	22,50	(LINDVALL)
Eihäute (Scyllium)	53,92	7,33	15,08	1,44	—	(PREGL).

Der Schwefel, über dessen Menge in verschiedenen Hornbildungen Bestimmungen von P. MOHR³ vorliegen, ist wenigstens zum allergrößten Teil locker gebunden, und seine Hauptmasse tritt bei Einwirkung von Alkalien (als Schwefelalkali), ein Teil sogar beim Sieden mit Wasser aus. Es können auch Käämme von Blei nach längerem Benutzen durch Einwirkung von dem Schwefel der Haare schwarz gefärbt werden. Beim Erhitzen mit Wasser in zugeschmolzenen Röhren auf 150° C oder höhere Temperatur löst sich das Keratin unter Freiwerden von Schwefelwasserstoff oder Merkaptan (BAUER), und die Lösung enthält albumoseähnliche Substanzen (KRUKENBERG), von BAUER⁴ „Atmidkeratin“ und „Atmidkeratose“ genannt. A. HEIDUSCHKA und E. KOMM⁵ haben unter den Zersetzungsprodukten des trocken erhitzten Keratins auch Keratosen und Keratinpepton erhalten. Aus Hornsubstanzen haben ABDERHALDEN und Mitarbeiter mehrere anhydridartige Polypeptide dargestellt (siehe oben S. 71).

Außer den schon früher aus Hornsubstanzen isolierten Spaltungsprodukten, Leuzin, Tyrosin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Arginin und Lysin, hatten E. FISCHER und DÖRPINGHAUS⁶ als neue: Glykokoll, Alanin, Valin, Prolin, Serin, Phenylalanin und Pyrrolidonkarbonsäure (sekundär aus Glutaminsäure entstanden) erhalten. Als schwefelhaltiges Spaltungsprodukt glaubte EMMERLING Zystin gefunden zu haben, aber erst K. MÖRNER ist es gelungen, das unzweifelhafte und reichliche Vorkommen dieses Spaltungsproduktes ganz sicher zu beweisen. Die Hauptmasse des Schwefels ist auch unzweifelhaft als Zystin vorhanden, dessen Menge man bei verschiedenen Tieren und in verschiedenen Organen wechselnd zwischen einem Minimum von 1,88% in den Epidermisschuppen von Hühnerzehen (BUCHTALA) und einem Maximum von 13,92

¹ KÜHNE und A. EWALD, Verhandl. d. naturh.-med. Vereins zu Heidelberg (N. F.) 1, ferner KÜHNE und CHITTENDEN, Zeitschr. f. Biol. 26, NEUMEISTER ebenda 31. ² TH. A. RUTHERFORD und HAWK, Journ. of Biol. Chem. 3 (Mittelzahlen aus Analysen von Haaren verschiedener Rassen); MULDER, Versuch einer allgem. physiol. Chem. Braunschweig 1844 bis 1851; KÜHNE, Zeitschr. f. Biol. 26; HORBACZEWSKI, vgl. DRECHSEL in LADENBURGS Handwörterb. d. Chem. 3; LINDVALL, MALYS Jahresb. 1881; ARGIRIS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 54; PREGL ebenda 56. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 20. ⁴ KRUKENBERG, Unters. über d. chem. Bau der Eiweißkörper. Sitz.-Ber. der Jenaischen Gesellsch. f. Med. u. Naturw. 1886; R. BAUER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 35. ⁵ Ebenda 121, 124 u. 126. ⁶ Zeitschr. f. physiol. Chem. 36, wo man auch die ältere Literatur findet.

(K. MÖRNER) bis 14,5% (BUCHTALA) in Menschenhaaren gefunden hat. Aus Schafwolle erhielt C. MÖRNER Methylsulfosäure, und es haben ferner SUTER, K. MÖRNER und FRIEDMANN¹ als hydrolytisches Spaltungsprodukt der Keratine α -Thiomilchsäure erhalten. Der letztgenannte Forscher konnte auch unter den Spaltungsprodukten der Wolle Thioglykolsäure wahrscheinlich machen.

Zu den Keratinen werden, wie oben erwähnt, gewöhnlich die Schalenhaut der Hühnererei und die Eischalen von Amphibien und einigen Fischen gerechnet. Diese Stoffe zeigen indessen sowohl untereinander wie im Vergleich zu den anderen Keratinen sehr große Unterschiede. Siehe im übrigen die folgende tabellarische Zusammenstellung.

Als etwas für die typischen Keratine Charakteristisches kann man ihren großen Gehalt an Zystin bezeichnen, und hierdurch unterscheiden sie sich von anderen Proteinen. Durch ihren großen Gehalt an Zystin, 7,62% (K. MÖRNER), verhält sich auch die Schalenhaut des Hühnereies als ein Keratin, während sie durch das Fehlen des Tyrosins wesentlich von dieser Gruppe sich unterscheidet. Auffallend ist es, daß die Eihäute der Selachier, welche biologisch dem „Ovokeratin“ analog sind, sowohl von ihm wie von den typischen Keratinen durch Abwesenheit von Zystin sich unterscheiden, während sie dagegen stark tyrosinhaltig sind. Aber selbst die typischen Keratine weichen recht wesentlich in ihrer Zusammensetzung voneinander ab, indem z. B. das Keratin aus Hammelhorn gegen 2 und das aus Manissschuppen 2,6% Phenylalanin enthält, während diese Aminosäure in dem Keratin aus Haaren und Federn fehlt. Bemerkenswert ist auch der große Gehalt des Schuppenkeratins an Alanin, 12%, und des Schildpatts an Glykokoll, 19,36%, gegen 0,58% in dem Schafwollekeratin. Diese Unterschiede können schwerlich durch eine ungleiche Reinheit erklärt werden, und die Keratine, soweit sie bisher untersucht sind, stellen jedenfalls eine, chemisch nicht hinreichend charakterisierte Gruppe dar.

	Keratin aus Pferdehaaren ²	Keratin aus weißen Menschenhaaren ⁵	Keratin aus Schafwolle ⁶	Keratin aus Hammelhorn ⁶	Schuppen von Manis japonica ⁵	Eihäute von Scyllium stellare ⁷	Schildpatt von Chelone imbricata ⁸
Glykokoll	4,7	9,12	0,58	0,45	1,33	2,6	19,36
Alanin	1,5	6,88	4,4	1,6	12,00	3,2	2,95
Valin	0,9	—	2,8	4,5	4,00	—	5,23
Leuzin	7,1	12,12	11,5	15,3	10,25	5,8	3,26
Serin	0,6	—	0,1	1,1	—	—	—
Asparaginsäure	0,3	—	2,3	2,5	—	2,3	—
Glutaminsäure ⁹	3,7	8,0	12,9	17,2	3,50	7,2	—
Zystin	7,98 ³	11,55	7,3	7,5	4,50	?	5,19
Phenylalanin	—	0,62	—	1,9	2,67	3,3	1,08
Tyrosin	3,2	3,30	2,9	3,6	13,00	10,6	13,59
Prolin	3,4	—	4,4	3,7	3,50	4,4	—
Histidin	0,61 ⁴	—	—	—	—	1,7	—
Arginin	4,45 ⁴	—	—	2,7	—	3,2	—
Lysin	1,12 ⁴	—	—	0,2	—	3,7	—

¹ K. MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 34 u. 42; EMMERLING, Ref. in Chemiker-Ztg. Nr. 80, 1894; BUCHTALA, Zeitschr. f. physiol. Chem. 52, 69, 78 u. 85; C. MÖRNER ebenda 93; SUTER ebenda 20; K. MÖRNER ebenda 42; FRIEDMANN, HOFMEISTERS Beiträge 2. ² ABDERHALDEN und WELLS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 46. ³ BUCHTALA ebenda 52. ⁴ ARGIRIS ebenda 54. ⁵ BUCHTALA ebenda 85. ⁶ ABDERHALDEN und VOITNOVICI ebenda 52. ⁷ PREGL ebenda 56. ⁸ BUCHTALA ebenda 74. ⁹ ABDERHALDEN und FUCHS haben (Zeitschrift f. physiol. Chem. 57) gezeigt, daß eine und dieselbe Keratinart mit zunehmendem Alter des Horngebewebes etwas ärmer an Glutaminsäure wird.

In dem Tierreiche kommen Stoffe vor, die gewissermaßen Zwischenstufen zwischen koaguliertem Eiweiß und Keratin darstellen. Ein solcher Stoff ist das von C. TH. MÖRNER (siehe Kapitel 10) in dem Trachealknorpel nachgewiesene Albumoid, welches ein netzförmiges Balkengewebe darstellt. Durch ihren Gehalt an bleischwärendem Schwefel und ihre Löslichkeitsverhältnisse steht diese Substanz den Keratinen nahe, während sie durch Löslichkeit in Magensaft dem Eiweiß näher steht. Eine andere, noch mehr keratinähnliche Substanz ist die, welche die Hornschicht in dem Muskelmagen der Vögel bildet. Diese Substanz ist nach HEDENIUS¹ unlöslich in Magensaft und Pankreassaft und ähnelt hierdurch den Keratinen. HOFMANN und PREGL, welche diese Substanz Koilin genannt haben, erhielten bei der Hydrolyse kein Zystin oder jedenfalls nicht sicher bestimmbar Mengen davon. Auch nach anderen ist der Gehalt an Zystin sehr klein. BUCHTALA² erhielt nur etwas mehr als 0,5% reines, kristallisiertes Zystin, und durch diesen niedrigen Zystingehalt wie auch in anderen Hinsichten unterscheidet sich das Koilin von den Keratinen.

Das Keratin ist amorph oder hat die Form der zu seiner Darstellung verwendeten Gewebe. In Wasser, Alkohol oder Äther ist es unlöslich. Beim Erhitzen mit Wasser auf 150—200° C wird es gelöst. Ebenso löst es sich beim Erhitzen in Eisessig in zugeschmolzenem Rohre auf 130°. In Alkalilauge wird es allmählich, besonders beim Erwärmen, gelöst. Von künstlichem Magensaft oder von Trypsinlösung wird es nicht direkt angegriffen; nach vorheriger Einwirkung von Brom in Eisessig wird es (Haare) dagegen nach Z. STARY³ leicht von Trypsin gespalten und leicht löslich in verdünntem Alkali. Das Keratin gibt die Xanthoproteinsäurereaktion wie auch die MILLONSche Reaktion (wenn auch nicht immer ganz typisch).

Zur Darstellung des Keratins behandelt man die fein zerteilten Horngebilde erst mit siedendem Wasser, dann nacheinander mit verdünnter Säure, Pepsinchlorwasserstoffsäure und alkalischer Trypsinlösung und zuletzt mit Wasser, Alkohol und Äther.

Elastin kommt in dem Bindegewebe höherer Tiere, bisweilen in so reichlicher Menge vor, daß es ein besonderes Gewebe bildet. Am reichlichsten findet es sich in dem Nackenbande (Ligamentum nuchae).

Das Elastin ist früher allgemein als eine schwefelfreie Substanz betrachtet worden. Nach den Untersuchungen von CHITTENDEN und HART war es indessen fraglich, ob nicht das Elastin etwas Schwefel enthält, welcher bei der Reindarstellung infolge der Alkalieinwirkung austritt. SCHWARZ hat in der Tat nach einer anderen Methode aus der Aorta ein schwefelhaltiges Elastin dargestellt, dessen Schwefel durch Alkalieinwirkung ohne Änderung der Eigenschaften des Elastins entfernt werden konnte, und dann haben auch ZOJA, HEDIN und BERGH, RICHARDS und GIES⁴ das Elastin schwefelhaltig gefunden. Die Analysen von Elastin (1. und 2. aus Lig. nuchae, 3. aus Aorta) haben folgende Zahlen ergeben, die untereinander recht gute Übereinstimmung zeigen.

	C	H	N	S	O
1.	54,32	6,99	16,75	—	21,94 (HORBACZEWSKI) ⁵
2.	54,24	7,27	16,70	—	21,79 (CHITTENDEN und HART)
3.	53,96	7,03	16,07	0,38	— (H. SCHWARZ).

ZOJA fand in dem Elastin 0,276% Schwefel und 16,96% Stickstoff. HEDIN und BERGH fanden in dem Aortaelastin, je nachdem es nach der Methode

¹ Skand. Arch. f. Physiol. 3; K. B. HOFMANN und PREGL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 52.
² Zeitschr. f. physiol. Chem. 69, S. 312. ³ Ebenda 136. ⁴ CHITTENDEN und HART, Zeitschr. f. Biol. 25; H. SCHWARZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18; ZOJA ebenda 23; BERGH ebenda 25; HEDIN ebenda; RICHARDS und GIES, Amer. Journ. of Physiol. 7. ⁵ HORBACZEWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 6.

von HORBACZEWSKI oder von SCHWARZ dargestellt worden, etwas abweichende Werte für den Stickstoffgehalt, nämlich bzw. 15,44 und 14,67%. Der Gehalt an Schwefel war 0,55 bzw. 0,66%. RICHARDS und GIES fanden in dem Elastin 0,14% Schwefel und 16,87% Stickstoff. Die Frage, ob das Elastin ein einheitlicher Stoff sei, ist noch offen.

Die Menge der hydrolytischen Spaltungsprodukte soll in einer folgenden Tabelle mitgeteilt werden. Hier mag nur die Aufmerksamkeit darauf gelenkt werden, daß man keine Asparaginsäure und nur wenig Glutaminsäure gefunden hat, und ferner, daß R. ENGELAND¹ aus Elastin 11,5% Prolin erhielt. Hexonbasen hat man zwar erhalten, aber in so geringer Menge, daß der Basenstickstoff nur 3,34% des Gesamtstickstoffes betrug (RICHARDS und GIES). Aus einer Elastinalbumose, dem Hemi-elastin, erhielt jedoch WECHSLER² von Arginin 1,86, von Histidin 0,5 und von Lysin 2,48%.

Bei der Fäulnis des Elastins hat man kein Indol oder Skatol gefunden³, während SCHWARZ dagegen aus dem Aortaelastin durch Schmelzen mit Kali, Indol, Skatol, Benzol und Phenole erhielt. Beim Erhitzen mit Wasser in geschlossenen Gefäßen, beim Sieden mit verdünnter Säure oder bei der Einwirkung von proteolytischen Enzymen löst sich das Elastin und spaltet sich in zwei Hauptprodukte, von HORBACZEWSKI Hemi-elastin und Elastinpepton genannt. Nach CHITTENDEN und HART entsprechen diese Produkte zwei Albumosen, von ihnen als Proto- bzw. Deuteroelastose bezeichnet. Die erstere ist in kaltem Wasser löslich, scheidet sich beim Erwärmen aus und löst sich wieder beim Erkalten. Ihre Lösung wird von Mineralsäuren wie auch von Essigsäure und Ferrozyankalium gefällt. Die wässrige Lösung der Deuteroelastose wird beim Erwärmen nicht getrübt und wird von den obengenannten Reagenzien nicht gefällt.

Das reine Elastin ist, trocken, ein gelblich-weißes Pulver; in feuchtem Zustande wird es als gelblich-weiße Fasern oder Häute erhalten. Es ist unlöslich in Wasser, Alkohol oder Äther und zeigt eine große Resistenz gegen die Einwirkung chemischer Agenzien. Von starker Alkalilauge wird es bei Zimmertemperatur nicht und im Sieden nur langsam gelöst. Von kalter konzentrierter Schwefelsäure wird es sehr langsam angegriffen, von starker Salpetersäure wird es beim Erwärmen verhältnismäßig leicht gelöst. Zu kalter, konzentrierter Salzsäure verhält sich Elastin verschiedener Abstammung etwas verschieden, indem das Aortaelastin darin leicht, das Elastin des *Lig. nuchae*, wenigstens von alten Tieren, schwer löslich ist. Von warmer konzentrierter Salzsäure wird das Elastin leichter gelöst. Reines Elastin gibt die Xanthoproteinsäure- und die MILLONsche Reaktion, nicht aber die ADAMKIEWICZ-HOPKINSSche Reaktion.

Infolge seiner Resistenz gegen chemische Reagenzien stellt man das Elastin (bisher am öftesten aus *Lig. nuchae*) in folgender Weise dar. Man kocht erst mit Wasser, dann digeriert man mit Kalilauge von 1%, kocht dann wieder mit Wasser und danach mit Essigsäure aus. Den Rückstand behandelt man mit kalter 5%iger Salzsäure während 24 Stunden, wäscht genau mit Wasser aus, kocht wieder mit Wasser und behandelt dann mit Alkohol und Äther.

Bezüglich der von SCHWARZ, RICHARDS und GIES angewandten, etwas abweichenden Methoden wird auf die Originalabhandlungen hingewiesen.

Kollagen oder leimgebende Substanz kommt bei den Wirbeltieren sehr verbreitet vor. Auch das Fleisch der Kephelopoden soll Kollagen enthalten⁴. Das Kollagen ist der Hauptbestandteil der Bindegewebsfibrillen und (als Ossein) der organischen Substanz des Knochengewebes. In dem Knorpelgewebe kommt es auch als die eigentliche Grundsubstanz vor, findet sich aber hier mit anderen

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 120. ² Ebenda 67. ³ Vgl. WÄLCHLI, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 17. ⁴ HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. S. 97.

Substanzen in einem Gemenge, welches früher Chondrigen genannt wurde. Das Kollagen verschiedener Gewebe hat nicht ganz dieselbe Zusammensetzung und es dürfte anscheinend mehrere Kollagene geben.

Bei anhaltendem Kochen mit Wasser, leichter bei Gegenwart von ein wenig Säure, geht das Kollagen in Leim (Glutin) über. Umgekehrt soll der Leim durch Erhitzen auf 130° C in Kollagen zurückverwandelt werden können (HOFMEISTER)¹. Dieses letztere könnte also als das Anhydrid des Leimes betrachtet werden. Das Kollagen und der Leim haben etwa dieselbe Zusammensetzung².

	C	H	N	S	O	
Kollagen	50,75	6,47	17,86		24,92	(HOFMEISTER)
Käufliche Gelatine . . .	49,38	6,8	17,97	0,7	25,13	(CHITTENDEN)
Glutin aus Sehnen. . .	50,11	6,56	17,81	0,26	25,26	(VAN NAME)
Glutin aus Ligament . .	50,49	6,71	17,90	0,57	24,33	(RICHARDS und GIES)
Fischleim (Hausenblase) .	48,69	6,76	17,68	—	—	(FAUST).

Glutine verschiedener Herkunft zeigen also eine etwas abweichende Zusammensetzung, was auf das Vorkommen verschiedener Kollagene hinzudeuten scheint. Ob die untereinander etwas wechselnden Zahlen für den Gehalt an Schwefel von der Verunreinigung mit einer schwefelreicheren Substanz oder von einer Abspaltung locker gebundenen Schwefels während der Reinigung herrührt, ist schwer zu sagen. C. MÖRNER³ hat ohne eingreifende Reinigungsprozessen einen ganz typischen Leim mit nur 0,2% Schwefel erhalten.

SADIKOFF⁴ hat Glutine nach verschiedenen Methoden aus Sehnen und aus Knorpel dargestellt und im ersteren Falle ein Glutin mit 0,34—0,53, im letzteren mit 0,53—0,71 % Schwefel erhalten. Er neigt zu der Ansicht, daß die bisher dargestellten Glutine vielleicht nicht alle einheitliche Körper, sondern möglicherweise Gemenge gewesen sind. Die aus Knorpel dargestellten Glutine, die jedoch allem Anscheine nach nicht rein waren, hat er zum Unterschied von anderen Glutinen Gluteine genannt.

Die hydrolytischen Spaltungsprodukte des Kollagens sind dieselben wie die des Leims, und man findet sie in der später mitgetheilten Tabelle. Als besonders bemerkenswert ist hervorzuheben, daß der Leim kein Tyrosin und Tryptophan aber viel Glykokoll liefert. Das letztere hat infolge hiervon und seines süßen Geschmackes wegen auch den Namen Leimzucker erhalten. Als hydrolytisches Spaltungsprodukt erhielt SKRAUP⁵ eine kristallisierende Säure von der Formel C₁₂H₂₅N₅O₁₀, die er Leimsäure nennt. Der Leim liefert viel Oxyprolin und basischen Stickstoff, nach HAUSMANN⁶ 35,83% des Gesamtstickstoffes. Die aromatische Gruppe im Leime ist, wie FISCHER und auch SPIRO⁷ gezeigt haben, durch das Phenylalanin repräsentiert.

Das Kollagen ist unlöslich in Wasser, Salzlösungen, verdünnten Säuren und Alkalien, quillt aber in verdünnten Säuren auf. Die am meisten charakteristische Eigenschaft besteht darin, daß es beim Erhitzen mit Wasser in Leim übergeht. Verschiedene Kollagene gehen ungleich leicht in Leim über; die Leimbildung findet jedoch auch bei schwerlöslicherem Kollagen beim anhaltenden Sieden mit Wasser statt. Von Magensaft wird das Kollagen gelöst und ebenso löst es sich in Pankreassaft (Trypsinlösung), wenn man es vorher in Säure hat quellen lassen oder mit Wasser über + 70° C erhitzt hat⁸. Bei der Einwirkung von Eisenvitriol, Sublimat oder Gerbsäure schrumpft es stark. Das mit diesen Stoffen behandelte Kollagen fault nicht, und die Gerbsäure ist deshalb auch von großer Bedeutung für die Herstellung von Leder.

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 2. ² HOFMEISTER l. c.; CHITTENDEN und SOLLEY, Journ. of Physiol. 12; VAN NAME, Journ. of exp. Med. 2, zit. nach Zentralbl. f. Physiol. 11, S. 308; RICHARDS und GIES, Amer. Journ. of Physiol. 8; FAUST, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 41. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 28. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 39, 41. ⁵ Monatsh. f. Chem. 26. ⁶ Zeitschr. f. physiol. Chem. 27. ⁷ E. FISCHER, LEVENE und ADERS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 35; SPIRO, HOFMEISTER Beiträge 1. ⁸ KÜHNE und EWALD, Verhandl. d. Naturh. Med. Vereins in Heidelberg 1877. 1.

Der Leim, auch Glutin oder Colla genannt, ist farblos, amorph, in dünneren Schichten durchsichtig. In kaltem Wasser quillt er auf, ohne sich zu lösen. In warmem Wasser löst er sich zu einer klebrigen Flüssigkeit, welche bei genügender Konzentration beim Erkalten erstarrt. Verschiedene Stoffe können hierbei eine wesentlich verschiedene Einwirkung auf den Erstarrungspunkt einer Leimlösung ausüben, indem einige, wie Sulfate, Zitrates, Azetate und Glycerin, denselben erhöhen, andere dagegen, wie Chloride, Chlorate, Bromide, Alkohol und Harnstoff, ihn herabsetzen. Säuren und Alkalien können auch eine unter Umständen etwas verschiedenartige Wirkung ausüben.

Leimlösungen werden nicht beim Sieden, nicht von Mineralsäuren, Essigsäure, Alaun, Bleiessig oder Metallsalzen im allgemeinen gefällt. Von Ferrozyankalium kann eine mit Essigsäure angesäuerte Leimlösung bei vorsichtiger und richtiger Arbeit gefällt werden. Leimlösungen werden ferner gefällt von Gerbsäure bei Gegenwart von Salz und, nach TRUNKEL¹, vollständig, wenn Leim und Gerbsäure im Verhältnis von 1:0,7 vorhanden sind. Die Fällung beruht nach ihm nicht auf einer chemischen Verbindung, sondern soll eine Adsorptionserscheinung sein. Lösungen von Leim und Wasser werden ferner gefällt von Essigsäure und Chlornatrium in Substanz, von Quecksilberchlorid bei Gegenwart von Chlorwasserstoffsäure und Chlornatrium, von Metaphosphorsäure, Phosphormolybdänsäure bei Gegenwart von Säure und endlich auch von Alkohol, besonders wenn Neutralsalze zugegen sind. Leimlösungen diffundieren nicht. Der Leim gibt die Biuretreaktion, nicht aber die Reaktion von ADAMKIEWICZ-HOPKINS. Die MILLONSche Reaktion und die Xanthoproteinsäurereaktion gibt er gewöhnlich so schwach, daß man dieselben von einer Verunreinigung mit Eiweiß hat herleiten wollen. Nach C. MÖRNER gibt auch der reinste Leim eine schöne MILLONSche Reaktion, wenn man nicht zuviel Reagens zusetzt; widrigenfalls erhält man keine oder eine nur schwache Reaktion.

Bei genügend anhaltendem Kochen mit Wasser geht das Glutin erst in eine nicht gelatinierende Modifikation, von NASSE β -Glutin genannt, über. Nach NASSE und KRÜGER geht dabei die spezifische Drehung beträchtlich herunter, von — 167,5 auf etwa — 136⁰². Auch nach TRUNKEL, welcher die Drehungsverhältnisse des Leimes besonders studiert hat, ist die Drehung des β -Glutins schwächer als die des gewöhnlichen α -Glutins. Auch andere Forscher haben verschiedene Modifikationen des Leimes beschrieben; da man aber noch keine zuverlässige Reinigungsmethode, die eine teilweise Denaturierung des Leimes sicher ausschließt, kennt, kann auf diese Frage nicht näher eingegangen werden. Bei länger fortgesetztem Kochen mit Wasser, besonders leicht bei Gegenwart von verdünnter Säure wie auch bei der Verdauung mit Magensaft oder Trypsinlösung, entstehen aus dem Leime Leimalbumosen, sog. Gelatosen und Leimpeptone, die mehr oder weniger leicht diffundieren.

Nach HOFMEISTER³ entstehen zwei neue Stoffe, das Semiglutin und Hemikollin. Das erstere ist unlöslich in Alkohol von 70–80% und wird von Platinchlorid gefällt. Das letztere, welches von Platinchlorid nicht gefällt wird, löst sich in Alkohol. Von größerem Interesse sind jedoch die von SIEGFRIED und seinen Schülern isolierten Glutinpeptone (vgl. den Abschnitt Peptone).

Das Kollagen kann (von Mukoid verunreinigt) aus Knochen durch Extraktion mit Salzsäure (welche die Knochenerde löst) und sorgfältiges Auswaschen der Säure mit Wasser gewonnen werden. Aus Sehnen erhält man es durch Auslaugen mit Kalkwasser oder verdünnter Alkalilauge (welche das Eiweiß und „Muzin“ lösen) und gründliches Auswaschen mit Wasser. Leim erhält man dagegen durch Kochen von Kollagen mit Wasser. Die feinste käufliche Gelatine enthält regelmäßig ein

¹ Bioch. Zeitschr. 26. ² O. NASSE und A. KRÜGER, MALYS Jahresb. 19, S. 29. Über die Drehung des β -Glutins vgl. man FRAMM, PFLÜGERS Arch. 68; FRÄNKEL, l. c. ³ F. HOFMEISTER, l. c.

wenig Eiweiß, welches man weder durch Auswaschen noch durch anhaltende Dialyse entfernen kann. (Bezüglich der Reinigungsmethoden wird auf die Arbeiten von LOEB, J. KNAGGS¹) und Mitarbeitern verwiesen).

Das **Chondrin** oder Knorpelleim ist nur ein Gemenge von Glutin mit den spezifischen Bestandteilen des Knorpels und deren Umwandlungsprodukten.

Das **Retikulin**. Das Stützgewebe der Lymphdrüsen enthält eine Art von Fasern, die von MALL auch in Milz, Darmmukosa, Leber, Nieren und den Luftbläschen der Lunge gefunden worden sind. Diese Fasern sollen aus einer besonderen Substanz, dem von SIEGFRIED² näher untersuchten Retikulin bestehen.

Das Retikulin hat folgende Zusammensetzung: C 52,88; H 6,97; N 15,63; S 1,88; P 0,34; Asche 2,27. Der Phosphor soll in organischer Bindung vorkommen. Bei der Spaltung mit Salzsäure liefert es kein Tyrosin. Dagegen liefert es Schwefelwasserstoff, Ammoniak, Lysin, Arginin und Valin. Durch andauerndes Kochen mit Wasser, noch leichter mit verdünntem Alkali, wird es zu einer von Essigsäure fällbaren Substanz gelöst, und dabei spaltet sich der Phosphor ab.

Das Retikulin ist unlöslich in Wasser, Alkohol, Äther, Kalkwasser, Natriumkarbonat und verdünnten Mineralsäuren. Von verdünnter Natronlauge wird es bei gewöhnlicher Temperatur erst nach Wochen gelöst. Pepsinchlorwasserstoffsäure oder Trypsin lösen es nicht. Es gibt die Biuret-, Xanthoproteinsäure- und ADAMKIEWICZ-HOPKINSsche Reaktion, nicht aber die MILLONSche.

Nach CH. TEBB soll das Retikulin nur ein etwas verändertes, unreines Kollagen sein, was indessen von SIEGFRIED³ bestritten wird.

Das Retikulin wurde nach Verdauung der Darmmukosa mit Trypsin und Entfernung des Kollagens durch Sieden mit Wasser als Rückstand erhalten.

Ichthylepidin hat C. MÖRNER⁴ eine organische Substanz genannt, die neben Kollagen in den Fischschuppen vorkommt und etwa $\frac{1}{5}$ der organischen Grundsubstanz derselben beträgt. Das Ichthylepidin enthält 15,9% Stickstoff und 1,1% Schwefel. Es ist unlöslich in kaltem und heißem Wasser wie auch in verdünnten Säuren und Alkalien bei Zimmertemperatur. Beim Sieden wird es davon gelöst. Pepsinchlorwasserstoffsäure wie auch eine alkalische Trypsinlösung lösen es ebenfalls. Es gibt schön die MILLONSche Reaktion, die Xanthoproteinsäure- und die Biuretreaktion. Wenigstens ein Teil des Schwefels spaltet sich durch Alkaliwirkung ab. Durch seine Löslichkeitsverhältnisse steht das Ichthylepidin dem Elastin nahe; in seiner Zusammensetzung unterscheidet es sich aber wesentlich von demselben, indem es bedeutend ärmer an Glykokoll, aber viel reicher an Prolin und Glutaminsäure als das Elastin ist (ABDERHALDEN und VOITNOVICI)⁵.

Skeletine hat KRUKENBERG⁶ eine Anzahl stickstoffhaltiger Substanzen genannt, die bei verschiedenen Klassen von Wirbellosen vorkommen und meistens die Grundlage der Stütz- oder Deckgebilde darstellen. Diese Stoffe sind: Chitin, Spongion, Conchiolin, Byssus, Kornein und Rohseide (Fibroin und Serizin). Von diesen gehört das Chitin nicht zu den Proteinsubstanzen, und die Seide ist ebenso wie der Byssus ein erhärtetes Sekret. Hier können nur diejenigen sog. Skeletine besprochen werden, die wirklich der Proteingruppe angehören, und das Chitin soll in einem anderen Kapitel (16) abgehandelt werden.

Die elementäre Zusammensetzung einiger der hierher gehörenden Stoffe war die folgende⁷:

	C	H	N	S
Conchiolin (aus Schalen von Pinna) . . .	52,87	6,54	16,6	0,85 (WETZEL)
Spongion	46,50	6,30	16,20	0,5 (CROOCKEWITT)
„	48,75	6,35	16,40	— (POSSELT)
Kornein	48,96	5,90	16,81	— (KRUKENBERG)

¹ Bioch. Journ. 17(Literatur) u. 18. ² MALL, Abhandl. d. math.-phys. Klasse d. Kgl. sächs. Gesellsch. d. Wiss. 1891. SIEGFRIED, Über die chem. Eigensch. d. retik. Gew. Habil.-Schrift Leipzig 1892. ³ TEBB, Journ. of Physiol. 27; SIEGFRIED ebenda 28. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 24 u. 37. Vgl. auch E. GREEN und TOWER ebenda 35. ⁵ Ebenda 52, S. 368. ⁶ Grundzüge einer vgl. Physiol. d. tier. Gerüstsubst. Heidelberg. 1885. ⁷ KRUKENBERG, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 17 u. 18 u. Zeitschr. f. Biol. 22; CROOCKEWITT, Annal. d. Chem. u. Pharm. 48; POSSELT ebenda 45; E. CRAMER, Journ. f. prakt. Chem. 96; VIGNON, Compt. Rend. 115; WETZEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 29 u. Zentralbl. f. Physiol. 13, S. 113; BONDI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 34.

	C	H	N	S	
Fibroin	48,23	6,27	18,31	—	(CRAMER)
„	48,30	6,50	19,20	—	(VIGNON)
Serizin	44,32	6,18	18,30	—	(CRAMER)
„	45,00	6,32	17,14	—	(BONDI).

Das **Spong**in stellt die Hauptmasse der Hornschwämme, z. B. der Badeschwämme, dar. Es löst sich nur schwer in konzentrierten Mineralsäuren, löst sich aber verhältnismäßig leicht in Alkalilauge. Es gibt nicht die Reaktionen von MILLON und ADAMKIEWICZ. Es ist keine leimgebende Substanz. Als Hydrolyseprodukte gibt es ziemlich viel Glykokoll, 13,9, Glutaminsäure 18,1, Leuzin 7,5, Prolin 6,3, Lysin 3—4 und Arginin 5—6 $\frac{1}{10}$. Tyrosin und Phenylalanin hat man nicht erhalten. Nachdem schon HUNDESHAGEN das Vorkommen von Jod und Brom in organischer Bindung in verschiedenen Hornschwämmen gezeigt und das jodhaltige Albumoid als Jodospong in bezeichnet hatte, ist später von HARNACK² aus dem Badeschwamme durch Spaltung mit Mineralsäuren ein Jodospong in mit gegen 9 $\frac{1}{10}$ Jod und 4,5 $\frac{1}{10}$ Schwefel isoliert worden. Aus dem Spong in hat E. STRAUSS³ mit verdünnten Säuren Spong inosen verschiedener Art erhalten. Die Heterospong inose enthält die Hauptmenge des Jods und Schwefels, die Deuterosping inose enthält Kohlehydratgruppen. Das Jodospong in wird als Derivat der Heterosping inose aufgefaßt. Das Chonchiolin findet sich in den Schalen von Muscheln und Schnecken wie auch in den Eierschalen derselben Tiere. Es gibt nach WETZEL⁴ Glykokoll, Leuzin und reichlich Tyrosin. Die Menge des Diaminostickstoffes betrug 8,7 $\frac{1}{10}$ und die des Amidstickstoffes (aus den Schalen von Pinna) 3,47 $\frac{1}{10}$. Der Byssus enthält ebenfalls eine schwerlösliche, dem Chonchiolin nahestehende Substanz, welche nach ABDERHALDEN⁵ viel Glykokoll und Tyrosin und ferner Alanin, Asparaginsäure und auffallend viel Prolin liefert.

Kornein hat man die Grundsubstanz des Achsenskelettes bei einigen Anthozoen genannt. Die bei den Gruppen Gorgonacea und Antipathidea vorkommende Grundsubstanz wird von C. MÖRNER⁶ Gorgonin genannt und sie unterscheidet sich von derjenigen der Pennatuliden, von ihm Pennatulin genannt, unter anderem dadurch, daß das letztere leicht von Pepsinsalzsäure gelöst wird. Die Spaltungsprodukte sind noch nicht mehr eingehend untersucht. Ein von KRUKENBERG als „Kornkristallin“ bezeichnetes kristallisierendes Produkt ist jedoch, wie MÖRNER gezeigt hat, nichts anderes als Jodkristalle. Nachdem DRECHSEL⁷ in dem Achsenskelette von Gorgonia Cavolini fast 8 $\frac{1}{10}$ Jod in der Trockensubstanz gefunden hatte, hat dann MÖRNER gezeigt, daß bei den Anthozoen im allgemeinen die organische Gerüstsubstanz Halogene in organischer Bindung enthält. Jod kam bei allen untersuchten Arten, und zwar in Mengen von Spuren bis gegen 7 $\frac{1}{10}$ vor. Brom wurde — mit Ausnahme von zwei Antipathiden — gefunden in Mengen von 0,25—4 $\frac{1}{10}$, während Chlor, welches nie vermißt wurde, nur in Mengen von ein paar Zehnteln Prozent vorkam. Die Halogene kommen in der organischen Gerüstsubstanz, dem Gorgonin und Pennatulin, vor.

Als Spaltungsprodukte des Gorgonins erhielt DRECHSEL Leuzin, Tyrosin, Lysin, Ammoniak und eine jodierte Aminosäure, die Jodgorgosäure, welche letztere nach WHEELER und JAMIESON und HENZE mit dem von den zwei erstgenannten synthetisch dargestellten 3,5-Dijodtyrosin HO₂C₆H₂·CH₂·CHNH₂·COOH identisch ist. Die entsprechende Bromgorgosäure hat C. MÖRNER⁸ aus einem Gorgonin isoliert und als 3,5-Dibromtyrosin charakterisiert. Als Hydrolyseprodukte erhielt er ferner Glykokoll, Alanin, Leuzin, Tyrosin, Asparagin- und Glutaminsäure. Bei der Säurehydrolyse erhielt HENZE aus Gorgonin die drei Hexonbasen, reichlich Tyrosin und (wie MÖRNER) nur wenig Leuzin; bei Spaltung mit Barythydrat nur Lysin nebst Tyrosin und (viel) Glykokoll.

Das **Fibroin** und das **Serizin** sind die zwei Hauptbestandteile der Rohseide. Bei der Einwirkung von siedendem Wasser löst sich das Serizin (Seidenleim), welches nach einem von BONDI⁹ angegebenen Verfahren rein gewonnen wird,

¹ ABDERHALDEN und E. STRAUSS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 48; KOSSEL und KUTSCHER ebenda 31, S. 205. ² Ebenda 24; HUNDESHAGEN, MALYS Jahresb. 25, S. 394; vgl. auch L. SCOTT, Bioch. Zeitschr. 1. ³ Bioch. Zentralbl. 3. ⁴ l. c. Fußnote 7, S. 94. ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 55. ⁶ Ebenda 51 u. 55. ⁷ Zeitschr. f. Biol. 33. ⁸ WHEELER und JAMIESON, Amer. chem. Journ. 33; WHEELER ebenda 38; HENZE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 38 u. 51; MÖRNER ebenda 88. ⁹ Ebenda 34.

während das schwer lösliche Fibroin von der Form der ursprünglichen Fäden ungelöst zurückbleibt. Die von E. FISCHER¹ untersuchte Spinnenseide ähnelt dem Fibroin, enthält aber nicht die Leimsubstanz Serizin.

ABDERHALDEN und seine Mitarbeiter² haben eine große Anzahl von Seidenarten untersucht und in allen Seidenleim in wechselnder Menge (15—28%) gefunden. Die Zusammensetzung der verschiedenen Seidenarten ist aber besonders durch einen verschiedenen Gehalt an Glykokoll charakterisiert, und man kann in dieser Hinsicht zwei Hauptgruppen unterscheiden. Die eine Gruppe ist, wie die italienische Seide, sehr reich an Glykokoll, während die andere, wie die Tussahseiden, eine bedeutend kleinere Menge davon enthält.

Das Serizin, dessen genügend konzentrierte, warme Lösung beim Erkalten gelatinieren kann, wird von Mineralsäuren und mehreren Metallsalzen, von Essigsäure und Ferrozyankalium gefällt. Hinsichtlich der Hydrolyseprodukte unterscheidet es sich sehr wesentlich von dem Fibroin, indem es viel ärmer als dieses an Glykokoll, Alanin und Tyrosin ist.

Das Fibroin enthält nach HERZOG und W. JANCKE³ eine kristallisierende Substanz, und nach HERZOG und R. BRILL⁴ ist es ein Gemenge von Stoffen, unter welchen die kristallisierende, aus Glykokoll und Alanin bestehende Substanz, ein Anhydrid, der Hauptbestandteil ist. Das typische Fibroin ist in konzentrierten Säuren und Alkalien löslich und durch Neutralisation wieder (in denaturierter Form) fällbar. Es gibt die Biuretprobe und die Reaktionen von MILLON und ADAMKIEWICZ-HOPKINS, die letztere jedoch nur schwach. Das Fibroin hat ein besonderes großes Interesse durch die von FISCHER und seinen Mitarbeitern ausgeführten Hydrolysen und besonders durch die bei denselben erhaltenen Polypeptide und Anhydride (s. S. 71, 72). Hinsichtlich der Spaltungsprodukte sind für das Fibroin kennzeichnend: der große Gehalt an Glykokoll, Alanin und Tyrosin und die sehr kleinen Mengen von Hexonbasen nebst der bisweilen fast vollständigen Abwesenheit von Monoaminodikarbonsäuren. Die Mengen der hydrolytischen Spaltungsprodukte von Fibroin, Serizin und Spinnenseide findet man in der folgenden Tabelle, welche auch die Zahlen für Leim, Elastin und Koilin enthält.

	Elastin ⁵	Leim ⁷	Koilin ⁸	Fibroin ¹⁰	Serizin ¹¹	Spinnenseide ¹³
Glykokoll	25,75	25,5	1,2	40,5	1,5	35,13
Alanin	6,6	8,7	5,8	25,0	9,8	23,4
Serin		0,4		1,8	5,4—6,8 ¹²	
Valin	1,0					
Leuzine	21,4	7,1	13,2	2,5	1,8 ⁷ —4,8	1,76
Asparaginsäure		3,4	2,3		2,8	
Glutaminsäure	0,8	5,8	5,2		1,8	11,7
Phenylalanin	3,9	1,4	2,3	1,5	0,3	
Tyrosin	0,34	0,01	5,4	11,0	1,0—5,7 ¹²	8,2
Prolin	1,7—11,5 ⁶	9,5	5,5	1,0	3,0	3,68
Oxyprolin		14,1				
Histidin		0,9	0,03 ⁹	0,75	1,02 ¹²	
Arginin	0,3	8,2	3,6 ⁹	1,5	4,56 ¹²	5,24
Lysin		5,9	1,64 ⁹	0,85	1,96 ¹²	

C. Abbauprodukte einfacher Proteine.

Bei der Hydrolyse der Proteine, sei es durch Säuren bzw. Alkalien oder durch Enzyme, entstehen Abbauprodukte derselben, welche verschiedene

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 53. ² Ebenda 59, 61, 62, 64, 71, 74, 80, 120. ³ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 53. ⁴ Annal. d. Chem. 434. ⁵ Zitiert nach ABDERHALDEN, Lehrb., 2. Aufl., 1909. ⁶ R. ENGELAND, Zeitschr. f. physiol. Chem. 120. ⁷ DAKIN, Journ. of biol. Chem. 44. ⁸ K. B. HOFMANN und F. PREGL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 52. ⁹ v. KNAFFT-LENZ, ebenda 52. ¹⁰ E. ABDERHALDEN ebd. 120. ¹¹ J. W. STRAUCH ebd. 71. ¹² W. TÜRK ebd. 111. ¹³ EMIL FISCHER ebd. 53.

Zwischenstufen zwischen den nativen Proteinen auf der einen Seite und den einfachsten Abbauprodukten, den Aminosäuren, auf der anderen zeigen. Unter diesen Produkten hat man seit lange her zwei Hauptgruppen, die noch in hohem Grade den Proteincharakter zeigen, unterschieden, nämlich die Albuminate und die Albumosen (und Peptone).

1. Albuminate.

Alkali- und Azidalbuminate. Die nativen Proteine werden bei hinreichend starker Einwirkung von Säuren oder Alkalien denaturiert. Durch Einwirkung von Alkalien können die meisten Proteine und ganz sicher wenigstens sämtliche native Eiweißstoffe unter Austritt von Stickstoff, bei stärkerer Alkalieinwirkung auch unter Austritt von Schwefel neue Produkte, welche man Alkalialbuminate genannt hat, liefern. Läßt man Ätzkali in Substanz oder starke Lauge auf eine konzentrierte Eiweißlösung, wie Blutserum oder Eiweiß, einwirken, so kann man das Alkalialbuminat als eine feste, in Wasser beim Erwärmen sich lösende Gallerte „LIEBERKÜHNS festes Alkalialbuminat“, erhalten. Durch Einwirkung von verdünnter Alkalilauge auf mehr verdünnte Eiweißlösungen entstehen — langsamer bei Zimmertemperatur, rascher beim Erwärmen — Lösungen von Alkalialbuminat. Je nach der Natur des ursprünglichen Eiweißes und der Intensität der Alkalieinwirkung können diese Lösungen zwar ein etwas wechselndes Verhalten zeigen, aber es sind ihnen jedoch immer einige Reaktionen gemeinsam.

Löst man Eiweiß in überschüssiger, konzentrierter Salzsäure oder digeriert man eine mit einer Säure, am einfachsten mit 1—2^o/₁₀₀ Salzsäure, versetzte Eiweißlösung in der Wärme oder digeriert man endlich Eiweiß mit Pepsinchlorwasserstoffsäure kürzere Zeit, so erhält man ebenfalls neue Eiweißmodifikationen, welche zwar unter sich ein abweichendes Verhalten zeigen können, aber auch gewisse Reaktionen gemeinsam haben. Diese Modifikationen nennt man Azidalbuminate oder Azidalbumine, bisweilen auch Syntonine, wenn man auch als Syntonin vorzugsweise dasjenige Azidalbuminat bezeichnet, welches aus den Muskeln bei ihrer Extraktion mit Salzsäure von 1^o/₁₀₀ erhalten wird.

Den Alkali- und Azidalbuminaten, die aus eigentlichen Eiweißstoffen stammen, sind folgende Reaktionen gemeinsam. Sie sind fast unlöslich in Wasser und verdünnter Kochsalzlösung (vgl. das oben S. 81 Gesagte), lösen sich aber leicht in Wasser nach Zusatz von einer sehr kleinen Menge Säure oder Alkali. Eine solche, möglichst nahe neutrale Lösung gerinnt nicht beim Sieden. Bei Zimmertemperatur wird sie durch Neutralisation des Lösungsmittels mit Alkali bzw. Säure gefällt. Die Lösung eines Alkali- oder Azidalbuminates in Säure wird leicht, eine Lösung in Alkali dagegen, je nach dem Alkaligehalte, schwer oder nicht durch Sättigung mit NaCl gefällt. Mineralsäuren im Überschuß fällen die Lösungen sowohl der Azid- wie der Alkalialbuminate. Die, soweit möglich, neutralen Lösungen dieser Stoffe werden auch von vielen Metallsalzen gefällt.

Trotz dieser Übereinstimmung in Reaktionen sind jedoch die aus einem und demselben Eiweißstoffe mit Säure oder Alkali erhaltenen Albuminate nicht identisch, und durch Auflösung des Alkalialbuminates in Säure erhält man nicht das entsprechende Azidalbuminat, ebensowenig wie umgekehrt das in Wasser mit wenig Alkali gelöste Azidalbuminat die entsprechende Alkalialbuminatlösung darstellt. Im ersteren Falle erhält man die in Wasser lösliche Verbindung des Alkalialbuminates mit der Säure und im letzteren die lösliche Verbindung des Azidalbuminates mit dem zugesetzten Alkali. Der chemische Vorgang bei der Denaturierung des Eiweißes mit einer Säure ist nämlich nicht derselbe wie bei der Denaturierung mit einem Alkali, und dementsprechend sind auch die Denaturierungsprodukte verschiedener Art. Verdünnte Lösungen von Alkalien wirken auf das Eiweiß mehr eingreifend als Säuren von entsprechender

Konzentration ein. Im ersteren Falle spaltet sich ein Teil des Stickstoffes und oft auch des Schwefels ab, und es findet die schon oben erwähnte Razemisierung innerhalb des Proteinmoleküls statt, wobei das Protein schwer- oder unverdaulich werden kann. Die Alkalialbuminate sind verhältnismäßig starke Säuren. Sie können in Wasser durch Zusatz von CaCO_3 , unter Austreibung von CO_2 , gelöst werden, was mit den typischen Azidalbuminaten nicht gelingt, und sie zeigen, den Azidalbuminaten gegenüber, auch andere Abweichungen, welche mit ihrer stark ausgeprägten Säurenatur im Zusammenhange stehen.

Das Prinzip der Darstellung der Albuminate ist schon oben angegeben worden. Aus einer mit Alkali bzw. mit Säure behandelten Eiweißlösung kann das entsprechende Albuminat durch Neutralisation mit Säure bzw. Alkali ausgefällt und durch wiederholte Umfällung gereinigt werden.

Bei der Darstellung von sowohl Azid- wie Alkalialbuminaten können auch Albumosen oder denselben nahestehende Albuminate gleichzeitig gebildet werden. Ein solcher Stoff ist die „Alkalialbumose“ von MAAS¹. Zu den Alkalialbuminaten gehören auch die von PAAL² aus Eierweiß dargestellten zwei Säuren, Lysalbinsäure und Protalbinsäure, welche von SKRAUP und seinen Mitarbeitern³ eingehender studiert worden sind. Die Desamidoalbuminsäure von SCHMIEDBERG⁴ ist ebenfalls ein Alkalialbuminat, welches durch so schwache Alkaliwirkung entstand, daß zwar ein Teil des Stickstoffes austrat, der Gehalt an Schwefel aber unverändert blieb.

2. Albumosen und Peptone.

Als Peptone bezeichnete man früher die Endprodukte der Zersetzung von Eiweißstoffen durch proteolytische Enzyme, insofern als diese Endprodukte noch Eiweißstoffe sind, während man als Albumosen, Proteosen oder Propeptone die bei der Peptonisierung des Eiweißes entstehenden Zwischenprodukte, insofern als sie nicht albuminatähnliche Substanzen sind, bezeichnete. Albumosen und Peptone können auch bei der hydrolytischen Zersetzung des Eiweißes mit Säuren oder Alkalien wie auch bei der Fäulnis desselben entstehen. Sie können auch in sehr kleinen Mengen als Laborationsprodukte bei der Untersuchung von tierischen Flüssigkeiten und Geweben auftreten, und die Frage, inwieweit sie in diesen unter physiologischen Verhältnissen vorgebildet sind, ist deshalb schwer zu entscheiden.

Zwischen denjenigen Peptonen, welche die letzten Spaltungsprodukte repräsentieren, und denjenigen Albumosen, welche dem ursprünglichen Eiweiß am nächsten stehen, gibt es eine Reihe von Zwischenstufen. Unter solchen Umständen muß es gewiß eine mißliche Aufgabe sein, eine scharfe Grenze zwischen der Pepton- und der Albumosegruppe zu ziehen, und ebenso schwierig dürfte es auch heutzutage sein, die Begriffe Peptone und Albumosen in exakter und befriedigender Weise zu definieren.

Diejenigen Stoffe, die man Albumosen und Peptone genannt hat, sind un- zweifelhaft meistens Gemenge, die reichlich polypeptidartige Stoffe und Anhydride von solchen enthalten. Unter den Polypeptiden gibt es aber mehrere, die typische Eiweißreaktionen geben und wie die Proteine aussalzbar sind, und es wäre unter solchen Umständen gewiß berechtigt, wenigstens den Begriff Albumosen gänzlich fallen zu lassen (ABDERHALDEN)⁵. In Anbetracht der großen Bedeutung, welche der Begriff Albumosen allgemein gewonnen hat, dürfte es jedoch noch zu früh sein, in einem Lehrbuche den Begriff Albumosen gänzlich über Bord zu werfen, und es werden deshalb hier, wie in den früheren Auflagen, an der Hand der historischen Entwicklung die Albumosen und Peptone in dem gewöhnlichen Sinne abgehandelt.

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 30. ² Ber. d. d. chem. Gesellsch. 35. ³ HUMMELBERGER, H. LAMPPEL und WOEBER, Monatsschr. f. Chem. 30. ⁴ Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 39. ⁵ Handb. d. Bioch. von C. OPPENHEIMER 1, 1908.

Als **Albumosen** bezeichnete man früher Eiweißstoffe, deren Lösungen beim Sieden bei neutraler oder schwach saurer Reaktion nicht gerinnen, und welche, zum Unterschied von den Peptonen, hauptsächlich durch folgende Eigenschaften charakterisiert sind. Die wässrige Lösung wird bei Zimmertemperatur von Salpetersäure wie auch von Essigsäure und Ferrozyankalium gefällt, und die Niederschläge zeigen das Eigentümliche, daß sie beim Erwärmen verschwinden und beim Abkühlen wieder auftreten. Sättigt man eine Lösung von Albumosen mit NaCl in Substanz, so scheiden sich die Albumosen bei neutraler Reaktion teilweise, bei Zusatz von mit Salz gesättigter Säure mehr vollständig aus.

Als **Peptone** bezeichnete man dagegen früher in Wasser leicht lösliche, in der Hitze ebenfalls nicht gerinnbare Eiweißstoffe, deren Lösungen weder von Salpetersäure, noch von Essigsäure und Ferrozyankalium, noch von NaCl und Säure gefällt wurden.

Als **Reaktionen und Eigenschaften**, welche den Albumosen und Peptonen gemeinsam sind, bezeichnete man früher folgende: Sie geben sämtliche Farbenreaktionen des Eiweißes, die Biuretprobe aber mit einer schöner roten Farbe als gewöhnliches Eiweiß. Sie werden von ammoniakalischem Bleiessig, von Quecksilberchlorid, Gerbsäure, Phosphorwolfram- resp. Phosphormolybdänsäure, Kaliumquecksilberjodid und Salzsäure und endlich auch von Pikrinsäure gefällt. Von Alkohol werden sie gefällt aber nicht koaguliert, d. h. der Niederschlag ist selbst nach langdauernder Alkoholeinwirkung in Wasser löslich. Die Albumosen und Peptone sind ferner etwas mehr diffusionsfähig als die nativen Eiweißstoffe, und die Diffusionsfähigkeit ist größer in dem Maße, als die fragile Substanz dem letzten Endprodukte, dem gegenwärtig sog. echten Pepton, näher steht.

Diese ältere Anschauung erfuhr indessen allmählich eine wesentliche Umgestaltung. Nachdem HEYNSIUS¹ beobachtet hatte, daß das Ammoniumsulfat ein allgemeines Fällungsmittel für Eiweiß, auch Pepton in älterem Sinne, ist, haben nämlich KÜHNE und seine Schüler² in diesem Salz ein Mittel zur Trennung von Albumosen und Peptonen sehen wollen. Diejenigen Verdauungsprodukte, welche durch Sättigen ihrer Lösung mit Ammoniumsulfat sich ausscheiden oder überhaupt sich aussalzen lassen, werden nach dem Vorgange KÜHNES nunmehr allgemein als Albumosen, diejenigen dagegen, welche dabei in Lösung bleiben, als Peptone oder echte Peptone bezeichnet. Solche echte Peptone entstehen nach KÜHNE rasch und in verhältnismäßig großer Menge bei der Pankreasverdauung, bei der Pepsinverdauung dagegen nur in geringer Menge oder erst bei mehr anhaltender Digestion.

Wie SCHÜTZENBERGER und dann auch KÜHNE³ zeigten, kann das Eiweiß, wenn es mit verdünnten Mineralsäuren oder mit proteolytischen Enzymen zersetzt wird, zwei Hauptgruppen von denaturierten Eiweißstoffen liefern, von denen die eine — die Antigruppe — eine größere Resistenz gegen weitere Einwirkung von Säuren und Enzymen als die andere — die Hemigruppe — zeigt. Diese zwei Gruppen sollten nach KÜHNE noch vereint, wenn auch in verschiedenen relativen Mengen, in verschiedenen Albumosen vorhanden sein, und eine Albumose könnte also sowohl die Anti- wie die Hemigruppe enthalten. Dasselbe galt nach ihm auch von dem bei der Pepsinverdauung entstandenen Pepton, welches er aus dem Grunde Amphopepton nannte. Bei der Verdauung mit Trypsin sollte dagegen eine Spaltung des Amphopeptons in Antipepton und Hemipepton stattfinden. Von diesen zwei Peptonen konnte dann das Hemipepton weiter in Aminosäuren und andere Stoffe gespaltet werden, während das Antipepton unangegriffen blieb. Bei hinreichend energischer Trypsinwirkung sollte zuletzt nur ein Pepton, das sog. Antipepton, welches die MILLONsche Reaktion nicht gibt, zurückbleiben.

¹ PFLÜGERS Arch. 34. ² Vgl. KÜHNE, Verhandl. d. naturh. Vereins zu Heidelberg (N. F.) 3; WENZ, Zeitschr. f. Biol. 22; KÜHNE und CHITTENDEN ebenda 22; NEUMEISTER ebenda 23; KÜHNE ebenda 29. ³ SCHÜTZENBERGER, Bull. soc. chim. 23; KÜHNE, Verhandl. d. naturh.-med. Vereins zu Heidelberg (N. F.) 1 und KÜHNE und CHITTENDEN, Zeitschr. f. Biol. 19.

KÜHNE und seine Schüler, welche sehr umfassende Untersuchungen über Albumosen und Peptone gemacht haben, unterschieden mit Rücksicht auf die verschiedenen Löslichkeits- und Fällbarkeitsverhältnisse zwischen verschiedenen Arten von Albumosen. Bei der Pepsinverdauung von Fibrin¹ hatten sie folgende Albumosen erhalten: a) Heteroalbumose, unlöslich in Wasser aber löslich in verdünnter Salzlösung. b) Protoalbumose, in Salzlösung und in Wasser löslich. Diese zwei Albumosen werden bei neutraler Reaktion von NaCl gefällt, aber nicht vollständig. Die Heteroalbumose kann durch längeres Stehen unter Wasser oder durch Trocknen in eine, in verdünnter Salzlösung unlösliche Modifikation, die c) Dysalbumose übergehen. d) Deuteroalbumose nannten sie eine Albumose, die in Wasser und verdünnter Salzlösung sich löst, durch Sättigung mit NaCl gar nicht aus neutraler, sondern erst aus saurer Lösung (unvollständig) gefällt wird.

Die aus verschiedenen Proteinen erhaltenen Albumosen sind nicht identisch, sondern unterscheiden sich durch ein etwas abweichendes Verhalten zu Fällungsreagenzien. Man hat diesen verschiedenen Albumosen auch besondere Namen, je nach der Muttersubstanz derselben, gegeben, und man spricht also von Globulosen, Vitellosen, Kaseosen, Myosinosen, Elastosen usw. Auch hier unterscheidet man dann weiter zwischen verschiedenen Arten von Albumosen, wie z. B. Proto-, Hetero- und Deuterokaseosen. Alle bei der Verdauung von tierischem oder pflanzlichem Eiweiß entstehende Albumosen werden von CHITTENDEN unter dem gemeinschaftlichen Namen Proteosen zusammengefaßt.

Von den löslichen Albumosen bezeichnete NEUMEISTER die Proto- und Heteroalbumose als primäre Albumosen, die dem Pepton näher verwandten Deuteroalbumosen dagegen als sekundäre Albumosen. Wesentliche Unterschiede zwischen beiden Gruppen sind nach ihm folgende². Von Salpetersäure werden die primären Albumosen in salzfreier, die sekundären dagegen erst in salzhaltiger Lösung gefällt, wobei zu bemerken ist, daß einige Deuteroalbumosen wie die Deuterovitellose und die Deuteromyosinose, von Salpetersäure erst nach Sättigung der Lösung mit NaCl gefällt werden. Kupfersulfatlösung (2:100) wie auch NaCl in Substanz in neutraler Flüssigkeit fällen die primären, nicht aber die sekundären Albumosen. Aus einer mit NaCl gesättigten Lösung werden nach Zusatz von salzgesättigter Essigsäure die primären vollständig, die sekundären dagegen nur teilweise gefällt. Essigsäure und Ferrozyankalium fällen die primären Albumosen leicht, die sekundären nur teilweise und erst nach einiger Zeit. Die primären Albumosen werden ferner nach E. PICK³ von Ammoniumsulfat (bis zu halber Sättigung der Lösung zugesetzt) vollständig gefällt, während die sekundären Albumosen hierbei in Lösung bleiben.

Eine ungleiche Aussalzbarekeit kann jedoch nicht als ein wesentlicher Unterschied zwischen primären und sekundären Albumosen gelten, und die durch fraktionierte Fällung mit Ammoniumsulfatlösung nach PICKS Verfahren erhaltenen verschiedenen Albumosenfraktionen haben nunmehr ein untergeordnetes Interesse.

Die echten Peptone (nach KÜHNE) sind ungemein hygroskopisch, leicht löslich in Wasser, diffundieren leichter als die Albumosen und werden von Ammoniumsulfat nicht gefällt. Zum Unterschied von den Albumosen werden die echten Peptone ferner nicht gefällt von Salpetersäure (selbst in salzgesättigter Lösung), von salzgesättigter Essigsäure und Chlornatrium, von Ferrozyankalium und Essigsäure, Pikrinsäure, Trichloressigsäure, Quecksilberjodidjodkalium und Salzsäure. Sie werden gefällt von Phosphorwolframsäure (Phosphormolybdänsäure), Sublimat (bei Abwesenheit von Neutralsalz), absolutem Alkohol und von Gerbsäure, welche letztere indessen im Überschuß den Niederschlag wieder löst.

¹ Vgl. KÜHNE und CHITTENDEN, Zeitschr. f. Biol. 20, 22 u. 26; NEUMEISTER ebenda 23; CHITTENDEN und HARTWELL, Journ. of Physiol. 11 u. 12; CHITTENDEN und PAINTER, Studies from the laborat etc. Yale University. 2. New Haven 1887; CHITTENDEN ebenda 3. ² NEUMEISTER, Zeitschr. f. Biol. 24 u. 26. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 24.

Bei sehr anhaltender Einwirkung von Pepsin und Säure wie auch bei Anwendung von unreinem Material hat man bisweilen (außer Albumosen und Peptonen) auch Aminosäuren, Amine und Diamine erhalten. Bei Anwendung von möglichst reinem Pepsin, und wenn man die Verdauung nicht monatelang fortsetzt, so daß eine Säurehydrolyse sich geltend macht, findet eine solche weitgehende Umsetzung nicht statt.

Bei prolongierter Trypsinverdauung können dagegen, wie S. FRÄNKEL und Mitarbeiter¹ gezeigt haben, die abgespaltenen Aminosäuren (wie Tyrosin, Tryptophan, Histidin und Leuzin) in Anhydride von entgegengesetzter optischer Drehung übergeführt werden, und es kann ferner eine Razemisierung von Aminosäuren, eine Abspaltung von Ammoniak und eine Methylaminbildung stattfinden.

Während man früher annahm, daß bei der Pepsinverdauung die Albumosen immer aus primär entstandenem Azidalbuminat hervorgingen, ist man nunmehr der Ansicht, daß schon am Anfang der Verdauung sowohl das Azidalbuminat wie die Albumosen primär auftreten. Dasselbe soll auch nach GOLDSCHMIDT² bei Einwirkung von Säure allein der Fall sein. Es sollen auch, ebenfalls primär, andere, nicht aussalzbare Produkte entstehen können, welche nicht die Biuretreaktion geben (abiurete Stoffe) und nur zum Teil durch Phosphorwolframsäure fällbar sind. Bei langdauernder Selbstverdauung der Pankreasdrüse erhielt KUTSCHER³ ein abiuretes Gemenge von Verdauungsprodukten, und wie E. FISCHER und ABDERHALDEN⁴ zeigten, entstehen bei der Trypsinverdauung abiurete Produkte, welche zwar der weiteren Trypsinwirkung widerstehen, aber bei der Hydrolyse mit Säuren Aminosäuren liefern. Bemerkenswert ist es ferner, daß bei der Trypsinverdauung gewisse Aminosäuren, wie z. B. Tyrosin, Tryptophan und Leuzin früher und leichter als andere von dem Eiweißmoleküle abgespalten werden.

Daß die durch Sättigung mit Ammoniumsulfat fällbaren, als Albumosen bezeichneten Substanzen ein Gemenge von verschiedenen Abbauprodukten der Proteine darstellen, steht ohne weiteres fest; und in dem Maße, als man sie mehr eingehend untersucht, treten immer neue Unterschiede zutage. So werden z. B. nach MICHAELIS und RONA⁵ einige Albumosen von Mastixemulsion gefällt, andere dagegen nicht. Die Hetero- und Protalbumosen wirken nach ZUNZ⁶ dem kolloidalen Golde gegenüber als starke Schutzkolloide, was nicht mit den anderen Albumosen der Fall ist. Nach HUNTER⁷ sollen ferner nur die primären, nicht aber die sekundären Albumosen durch Protamine ausgefällt werden. Es ist wohl auch unzweifelhaft, daß zwischen denjenigen Albumosen, welche dem ursprünglichen Eiweiß am nächsten stehen, und den stärker abgebauten Albumosen zahlreiche Zwischenglieder bestehen. Die Schwierigkeiten, welche einer Isolierung und Reindarstellung dieser verschiedenen Glieder im Wege stehen, sind aber so außerordentlich groß, daß man die bisher isolierten Albumosen nicht als chemische Individuen betrachten kann. Unter solchen Umständen ist die oben besprochene Differenzierung und Klassifikation der verschiedenen Albumosen von geringem Wert, und ein näheres Eingehen auf die Eigenschaften der zahlreichen, bisher dargestellten Albumosen dürfte von wenig Interesse sein.

Von größerem Interesse wäre es allerdings, wenn man bestimmte Unterschiede in dem chemischen Bau der verschiedenen Albumosen sicher nachweisen könnte. Solche Unterschiede glaubt man auch in der Tat in einigen Fällen gefunden zu haben. So hat HART die Heteroalbumose (aus Muskelsyntonin) bedeutend reicher an Arginin und ärmer an Histidin als die Protalbumose gefunden, und auch zwischen der Hetero- und Protalbumose aus Fibrin hat PICK bestimmte Unterschiede beobachtet. Die Heteroalbumose soll nämlich nur sehr wenig Tyrosin und Indol, aber reichlich Leuzin und Glykokoll liefern und etwa 39%

¹ Bioch. Zeitschr. 120, 130, 134, 145. ² F. GOLDSCHMIDT, Über die Einwirkung von Säuren auf Eiweißstoffe. Inaug.-Diss. Straßburg. 1898. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 25, 26, 28 und: Die Endprodukte der Trypsinverdauung, Habilit.-Schrift Straßburg. 1898. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 39. ⁵ Bioch. Zeitschr. 3. ⁶ Arch. internat. d. Physiol. 1 u. 5; auch Bull. soc. Roy. scienc. med. et natur. Bruxelles 64. ⁷ Journ. of Physiol. 37.

des Gesamtstickstoffes in basischer Form enthalten. Die Protalbumose liefert dagegen nach PICK reichlich Tyrosin, bzw. Indol, nur wenig Leuzin und kein Glykokoll, und sie enthält nur etwa 25% basischen Stickstoff. In der Hauptsache ähnliche Resultate bezüglich der Menge des Basenstickstoffes in den zwei Albumosen haben auch FRIEDMANN, HART und LEVENE erhalten, während der letztgenannte dagegen ebensowenig wie ADLER¹ die Angaben PICKS über den Gehalt der zwei Albumosen an verschiedenen Monoaminosäuren bestätigen konnte. Die Arbeiten von LEVENE, D. v. SLYKE und BIRCHARD² stehen auch in vielen wichtigen Punkten in bestimmtem Widerspruch zu den Angaben von PICK, und diese abweichenden Resultate dürften wohl dadurch zu erklären sein, daß man nicht mit reinen Substanzen, sondern mit Gemengen gearbeitet hat.

Die Heteroalbumose soll ferner nach PICK auch viel resistenter gegen die Trypsinverdauung als die Protalbumose sein, ein Verhalten, welches mit der Annahme KÜHNES von einem widerstandsfähigeren Atomkomplex, einer Antigruppe, im Eiweiß im Einklange ist. KÜHNE und CHITTENDEN³ erhielten in der Tat bei der Trypsinverdauung von Heteroalbumose regelmäßig eine Abscheidung von sog. Antialbumid, einem Körper, der bei der Trypsinverdauung sehr schwer angreifbar ist, dabei als eine Gallerte sich ausscheidet und reicher an Kohlenstoff (57,5—58,09%) aber ärmer an Stickstoff (12,61—13,94%) als das ursprüngliche Eiweiß ist. Das Auftreten von solchen widerstandsfähigen Komplexen bei der Verdauung ist auch von anderen wiederholt beobachtet worden.

Das Antialbumid erhielt später ein erhöhtes Interesse dadurch, daß, wie DANILEWSKI⁴ als erster fand und andere Forscher dann weiter gezeigt haben, Lablösung, Magensaft, Pankreassaft und Papayotinslösung ähnliche Gerinnsel in nicht zu verdünnten Albumoselösungen hervorrufen können. Diese Gerinnsel, von SAWJALOW „Plasteine“ (Gerinnsel mit Lab) und von KURAJEFF „Koagulosen“ (Gerinnsel mit Papayotin) genannt, ähneln in mehreren Beziehungen dem Antialbumid und haben oft einen hohen Kohlenstoffgehalt, 57—60%, und einen Gehalt von 13—14,6% Stickstoff. In anderen Fällen ist der Gehalt sowohl an Kohlenstoff wie an Stickstoff niedriger (LAWROW).

Die Bedeutung und Entstehungsweise der Koagulosen oder Plasteine sind noch nicht vollständig bekannt; man neigt aber recht allgemein zu der Ansicht, daß sie durch eine Synthese entstehen, eine Ansicht, welche in den Untersuchungen von V. HENRIQUES und GJALDBÄK wie von GLAGOLEW⁵ eine Stütze erhalten hat. Nach SAWJALOW soll bei der Plasteinbildung ein Plastein nicht aus einer einzigen Albumose, sondern stets aus einem Gemenge von solchen hervorgehen. Nach LAWROW können sie übrigens sowohl aus Albumosen wie aus Polypeptidsubstanzen hervorgehen, und dementsprechend kann man zwischen Koagulosen bzw. Koagulosogenen aus der Albumosegruppe, „Koalbumosen“, und aus der Polypeptidgruppe, „Koapeptiden“, unterscheiden. Die letzteren liefern bei der Hydrolyse hauptsächlich nur Monoaminosäuren, die ersteren daneben auch basische, stickstoffhaltige Produkte. Zu den Koapeptiden gehört vielleicht ein von BAYER⁶ untersuchtes, bezüglich seiner elementären Zusammensetzung sowohl von den eigentlichen Eiweißstoffen wie von anderen Koagulosen wesentlich abweichendes Plasteinogen.

Als wesentliches Unterscheidungsmerkmal zwischen Albumosen und Peptonen benutzt man, wie oben bemerkt, seit vielen Jahren allgemein ihr verschiedenes Verhalten beim Sättigen ihrer Lösungen mit Ammoniumsulfat, indem man nämlich die durch dieses Salz fällbaren Stoffe als Albumosen und die nicht fällbaren als Peptone bezeichnet. Dieses Einteilungsprinzip, welches nie

¹ HART, Zeitschr. f. physiol. Chem. 33; PICK ebenda 28; FRIEDMANN ebenda 29; LEVENE, Journ. of biol. Chem. 1; R. ADLER, Die Heteroalbumose und Protalbumose des Fibrins. Dissert. Leipzig 1907. ² Journ. of biol. Chem. 8 u. 10. ³ Zeitschr. f. Biol. 19 u. 20. ⁴ Die Arbeiten von A. DANILEWSKI und OKUNEW findet man zitiert und zum Teil referiert bei den folgenden: SAWJALOW, PFLÜGERS Arch. 85, Zentralbl. f. Physiol. 16 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 54; M. LAWROW und SALASKIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 36; D. LAWROW ebenda 51, 53, 56 u. 60; KURAJEFF, HOFMEISTERS Beiträge 1 u. 2. ⁵ HENRIQUES und GJALDBÄK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 71 u. 81; P. GLAGOLEW, Bioch. Zeitschr. 50 u. 56. ⁶ HOFMEISTERS Beiträge 4; LUKOMNIK ebenda 9.

hinreichend begründet und ganz willkürlich gewesen ist, kann man nicht länger aufrecht halten. Man weiß nämlich nunmehr, daß es sowohl künstlich dargestellte wie unter den Spaltprodukten des Eiweißes vorkommende Polypeptide gibt, welche von Ammoniumsulfat gefällt werden. Da ferner die Peptone im gewöhnlichen Sinne nur Gemenge von verschiedenartigen Stoffen sind, muß die Hauptaufgabe der Forschung die sein, aus diesen Gemengen einheitliche, chemisch gut charakterisierbare Stoffe soweit als möglich zu isolieren. Als solche Stoffe sind, außer den in dem Vorigen schon besprochenen, von FISCHER, ABDERHALDEN und einigen anderen isolierten Polypeptiden, die von SIEGFRIED und seinen Schülern isolierten Produkte zu nennen.

Diese sog. Peptone sind teils Pepsin- und teils Trypsinpeptone und sie sind teils aus Eiweiß (Fibrin) und teils aus Leim dargestellt worden. Die Trypsinfibrinpeptone sind Anti-peptone im Sinne KÜHNES, indem sie nämlich der weiteren Aufspaltung durch Trypsin hartnäckig widerstehen. Sie sind nach NEUMANN gleichzeitig zweibasische Säuren und einsäurige Basen. Sie geben die Biuretreaktion, aber nicht die MILLONsche Reaktion; sie enthalten kein Tyrosin und liefern als hydrolytische Spaltungsprodukte Arginin, Lysin, Glutaminsäure und wie es scheint auch Asparaginsäure. Ein von SIEGFRIED und SCHMITZ isoliertes Pepsin-Glutinpepton lieferte Arginin, Lysin, Glutaminsäure, Glykokoll und außerdem auch sicher Leuzin und Prolin, wenn auch nicht in sicher bestimmbarer Menge. Von dem Gesamtstickstoff kamen auf Arginin 19,7, Lysin 9,1, Glykokoll 49,2, Glutaminsäure 9,3, Prolin und Leuzin zusammen 12,7%. Für die Reinheit und Einheitlichkeit der von ihm isolierten Peptone hat SIEGFRIED¹ nach verschiedenen Methoden Beweise zu liefern versucht.

Aus Leimpepton erhielt SIEGFRIED durch Erwärmen mit Salzsäure eine, auch aus Leim direkt erhältliche Base, die als ein „Kyrin“ bezeichnet wurde, weil sie als ein basischer Proteinkern anzusehen ist, und die er deshalb Glutokyrin nannte. Das Glutokyrin gibt die Biuretreaktion und wird als ein basisches Pepton betrachtet. Bei vollständiger hydrolytischer Spaltung lieferte es Arginin, Lysin, Glutaminsäure und Glykokoll. Von dem Gesamtstickstoffe entfielen $\frac{2}{3}$ auf die Basen und $\frac{1}{3}$ auf die Aminosäuren. Später hatte er mit seinen Mitarbeitern durch weitere Hydrolyse ein β -Glutokyrin dargestellt, welches nur Arginin, Lysin und Glutaminsäure lieferte und dessen Formel $C_{17}H_{33}N_7O_6$ geschrieben werden kann. Ähnliche basische Kerne, „Protokyrine“, hatte SIEGFRIED² nach demselben Prinzip aus Fibrin und Kasein darstellen können. Das Kaseinokyrin gibt ein nicht kristallisierendes Sulfat, aber ein kristallisierendes Phosphorwolframat. Das freie Kaseinokyrin reagiert alkalisch, es gibt die Biuretreaktion und seine Zusammensetzung entspricht der Formel $C_{23}H_{47}N_9O_8$. Als Spaltungsprodukte lieferte es nur Arginin, Lysin und Glutaminsäure. Der Basenstickstoff betrug gegen 85% von dem Gesamtstickstoffe, und das Kaseinokyrin verhielt sich also in dieser Beziehung wie ein Protamin.

Unter den bisher bekannten Spaltungsprodukten des Eiweißes ist das Arginin das einzige, welches man bis heute in keinem Eiweißstoffe vermißt hat. Wenn man aus dem Grunde nur solche Atomkomplexe als Eiweißstoffe bezeichnen will, die außer verketteten Monoaminosäuren auch Arginin enthalten, sind also solches Kyrin, welches nur Arginin, Lysin und Glutaminsäure enthält, und solche Protamine, welche wie das Skombrin nur 3 Aminosäuren liefern, zu den einfachsten bisher bekannten Eiweißstoffen zu rechnen. In dem Auftreten basischer Protokyrine bei dem hydrolytischen Abbau sowohl des genuinen Eiweißes wie des Leimes, hat in der Tat auch die KOSSELSche Annahme von einem basischen Kern in den Proteinstoffen eine Stütze gefunden.

Infolge der bei der Hydrolyse stattfindenden Spaltung müssen die Verdauungsprodukte, die Albumosen und Peptone, ein niedrigeres Molekulargewicht als das ursprüngliche Eiweiß haben. Dies ist auch, wie die Molekulargewichts-

¹ Die Arbeiten von SIEGFRIED und seinen Schülern findet man in Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894, Zeitschr. f. physiol. Chem. 21, 41, 43, 45, 50, 65 u. 90 u. PFLÜGERS Arch. 136.

² Kgl. Sächs. Gesellsch. d. Wiss. Math. Physik. Klasse 1903 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 43, 58, 84 u. 97.

bestimmungen gezeigt haben, der Fall; da es aber hier nicht um reine Substanzen, sondern um Gemenge sich gehandelt hat, sind die gefundenen Zahlen ohne Interesse. Dasselbe gilt auch meistens von den Elementaranalysen von Albumosen und Peptonen im gewöhnlichen Sinne¹.

Bei der Darstellung und Trennung der verschiedenen Albumosen und Peptone nach den jetzt gebräuchlichsten Methoden wird immer zuerst alles durch Neutralisation und durch Kochen fällbare Eiweiß entfernt. Dann können die Albumosen mittels Ammoniumsulfat nach dem Verfahren von KÜHNE von den Peptonen getrennt und nach PICK und der HOFMEISTERSCHEN Schule in verschiedene Fraktionen aufgeteilt werden. Die Trennung und Reindarstellung der Hetero- und Protalbumose kann man nach dem Verfahren von PICK mit Beachtung der von HASLAM²) gegebenen Vorschriften versuchen. Im übrigen kann hier auf die schon in dem Vorigen zitierten Arbeiten von KÜHNE und Mitarbeitern, von E. ZUNZ und namentlich von der HOFMEISTERSCHEN und der SIEGFRIEDSCHEN Schule hingewiesen werden.

Will man eine mit Ammoniumsulfat gesättigte Lösung mit der Biuretreaktion auf die Gegenwart von sog. echtem Pepton prüfen, so muß man eine möglichst konzentrierte Natronlauge unter Abkühlung in geringem Überschuß zusetzen und nach dem Absitzen des Natriumsulfates der Flüssigkeit tropfenweise eine 2%ige Kupfersulfatlösung zufügen.

Zur quantitativen Bestimmung der Albumosen und Peptone hat man die Stickstoffbestimmung, die Biuretprobe (kolorimetrisch) und die polarimetrische Methode verwendet. Diese Methoden geben indessen keine genauen Resultate.

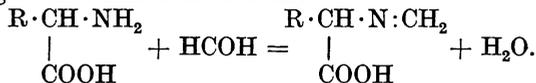
3. Die Aminosäuren.

Die aus Proteinen dargestellten Aminosäuren enthalten, mit Ausnahme von dem Prolin und Oxyprolin, eine Amidogruppe in α -Stellung zu der Carboxylgruppe (α -Aminosäuren). Die Dikarbonsäuren haben einen deutlich sauren und die Diaminosäuren einen basischen Charakter, während die übrigen infolge der gleichzeitigen Anwesenheit von einer Amido- und einer Carboxylgruppe amphoterer Natur sind.

Die Aminosäuren können verestert werden und diese Ester sind sehr wichtige Verbindungen. Die Säuren vereinigen sich mit Säuren und Basen und bilden mit den letzteren Salze, die in vielen Fällen von Bedeutung für den Nachweis oder die Trennung der verschiedenen Aminosäuren sein können. Ein solches Salz ist z. B. das Kupfersalz. Andere wichtige Verbindungen sollen bei Besprechung der einzelnen Aminosäuren erwähnt werden. Sie geben ferner, wie PAUL PFEIFFER³ und seine Mitarbeiter gezeigt haben, wohl charakterisierte, kristallisierende, nach verschiedenen Typen zusammengesetzte Verbindungen mit gewissen Neutralsalzen. Einige Aminosäuren können durch Ammoniumsulfat, einzelne auch durch Natriumchlorid ausgesalzen werden.

Das Verhalten der Aminosäuren bei der Alkoholgärung soll im Kap. 3 und die verschiedenen Formen ihrer Desamidierung im Kap. 15 besprochen werden. Hier dürfte es aber notwendig sein, daran zu erinnern, daß sie durch Abspaltung von Kohlendioxyd, was durch viele Bakterienarten auch im Darms geschehen kann, in die entsprechenden Amine nach dem Schema $R \cdot CH \cdot NH_2 \cdot COOH - CO_2 = R \cdot CH_2 \cdot NH_2$ übergehen können. Diese aus den Aminosäuren der Proteine stammenden Amine, von welchen einige stark giftig sind, hat man proteinogene Amine genannt (M. GUGGENHEIM)⁴.

Durch Einwirkung von Formaldehyd werden die Amidogruppen in Methylengruppen übergeführt nach dem Schema:



¹ Elementaranalysen von Albumosen und Peptonen findet man in den in der Fußnote 1, S. 100 zitierten Arbeiten von KÜHNE und CHITENDEN und deren Schülern; ferner bei HERTH, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1 und Monatsh. f. Chem. 5; MALY, PFLÜGERS Arch. 9 u. 20; HENNINGER, Compt. Rend. 86. ² Journ. of Physiol. 32 u. 36. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 81, 85, 97, 133, 135 und Zeitschr. f. angew. Chem. 36. ⁴ Bioch. Zeitschr. 51.

Die Aminosäuren verhalten sich wie neutrale Körper, während die Methylverbindungen Säuren sind, und auf diesem Verhalten basiert die von SÖRENSEN¹ eingeführte Formoltitrierung, welche sowohl zur Bestimmung von Aminosäuren im Harne (Kapitel 15), wie zur Verfolgung des Verlaufes der Proteolyse dienen kann. In dem Maße, wie die Proteolyse fortschreitet und Imidverbindungen gelöst werden, entsteht nämlich eine größere Anzahl von Atomkomplexen mit freien NH₂- und COOH-Gruppen. Wenn nun die NH₂-Gruppen durch Formolzusatz als Methylengruppen fixiert werden, verhalten sich diese Komplexe wie Säuren, und die Anzahl ihrer COOH-Gruppen kann mittels $\frac{n}{5}$ Barium- oder Natriumhydroxydlösung (unter Anwendung von Phenolphthalein oder Thymolphthalein als Indikator) titrimetrisch bestimmt werden. Unter der Voraussetzung, daß auf je eine freigemachte COOH-Gruppe eine freigemachte NH₂-Gruppe kommt, kann der Grad der Proteolyse auch in mgm N (durch Multiplikation der verbrauchten Anzahl Ccm $\frac{n}{5}$ Alkali mit 2,8) ausgedrückt werden.

Mittels dieser Titrierungsmethode gelingt es auch, die endständigen Amidgruppen in einer bestimmten Eiweißmenge zu titrieren und damit das sog. Aminoindex nach FR. OBERMAYER und R. WILLHEIM², d. h. die Anzahl Gesamt-N-Atome, die auf je eine endständige NH₂-Gruppe kommen, zu bestimmen. Dieser Index soll als Unterscheidungsmerkmal zwischen einander nahestehenden Proteinen, z. B. Globulinen, dienen können.

Die Einwirkung von salpetriger Säure auf die Amidgruppen der Aminosäuren und das darauf gegründete Verfahren v. SLYKES zur Bestimmung des freigewordenen Stickstoffes, ist schon oben (S. 62) erwähnt worden.

Die Peptidbindung zwischen der Amidogruppe einer Aminosäure und der Karboxylgruppe einer anderen wurde schon in dem Vorigen besprochen; es finden aber auch Synthesen derart statt, daß an die Amidogruppe ein Säurerest sich anlagert. Das längst bekannte Beispiel dieser Art ist die Hippursäurebildung, wobei der Benzoesäurerest mit der Amidogruppe des Glykokolls sich verbindet. Ein anderes Beispiel ist die Anlagerung des Kohlensäurerestes unter Bildung von Karbaminosäuren.

M. SIEGFRIED³ hat gefunden, daß Aminosäuren bei Gegenwart von Alkalien oder alkalischen Erden Kohlensäure entionisieren und Salze von dem Typus der Karbaminosalze bilden, SIEGFRIEDS Karbaminoreaktion. Als Beispiel kann das Glykokoll dienen, welches bei Gegenwart von Kalk mit Kohlensäure karbaminossigsäures Kalzium CH₂ · NHCOO gibt. Bestimmt man auf der einen Seite den Stick-



stoff und auf der anderen die Menge der gebundenen Kohlensäure (durch Ermittlung des beim Kochen der filtrierten Lösung abgespaltenen Kalziumkarbonates), so zeigt der Quotient $\frac{\text{CO}_2}{\text{N}}$ wie viele N-Atome auf je 1 Molekül aufgenommene CO₂ fallen.

Dieser Quotient ist bei Glykokoll und bei den aliphatischen Aminosäuren überhaupt = 1, weil die letzteren quantitativ in Karbaminosäuren übergehen können. Bei der Diaminosäure Arginin, welche 4 Stickstoffatome enthält, ist er dagegen nur $\frac{1}{4}$, wahrscheinlich weil diese Säure nur mit einer Amidogruppe, derjenigen der α -Aminovaleriansäurekette, reagiert. Da bei Stoffen mit mehreren freien Amidogruppen nicht alle diese Gruppen in Reaktion mit der Kohlensäure treten, hat die Reaktion nur begrenzte Verwendung.

¹ Bioch. Zeitschr. 7; mit JESSEN HANSEN ebenda 7; mit V. HENRIQUES, Zeitschr. f. physiol. Chem. 63 u. 64; HENRIQUES und GJALDBÄK ebenda 67, 75. ² Bioch. Zeitschr. 50. ³ Vgl. SIEGFRIED, Ergebnisse d. Physiol. Bd. 9.

Die Aminosäuren können auch durch Methylierung Betaine bilden, wie z. B. das Trimethylglykokoll oder Betain $\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{N}(\text{CH}_3)_3 \\ | \quad \quad | \\ \text{CO} - \text{O} \end{array}$ (Anhydrid). Betaine

kommen besonders verbreitet im Pflanzenreiche vor. Im Tierreiche hat man solche unter physiologischen Verhältnissen hauptsächlich bei Kaltblütern gefunden, und sie gehören derjenigen Gruppe von Stoffen an, welche von ACKERMANN und KUTSCHER Aporrhegmen genannt worden sind. Als Aporrhegmen bezeichnen sie nämlich alle diejenigen Bruchstücke der Aminosäuren aus Eiweiß, welche aus ihnen auf physiologischem Wege, und zwar im Leben sowohl der Tiere wie der Pflanzen entstehen können. Zu dieser Gruppe gehören mehrere der bei Besprechung der verschiedenen Aminosäuren zu erwähnenden bakteriellen Zersetzungsprodukte und folglich auch die von GUGGENHEIM¹ als „proteinogene Amine“ bezeichneten Stoffe.

Glykokoll (Aminoessigsäure, auch Glyzin oder Leimzucker genannt) $\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2 = \begin{array}{c} \text{CH}_2(\text{NH}_2) \\ \text{COOH} \end{array}$ oder, nach der Ansicht von P. PFEIFFER von der dipolaren

Struktur der Aminosäuren, $+\text{NH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COO}^-$, ist in den Muskeln von Evertebraten gefunden worden, hat aber sein hauptsächlichstes Interesse als hydrolytisches Zersetzungsprodukt der Proteine — namentlich Fibroin, Spinnenseide, Elastin, Leim und Spongin — wie auch der Hippursäure und der Glykocholsäure.

Das Glykokoll kommt als farblose, süß schmeckende Kristalle vor, die in kaltem (4,3 Teile) Wasser leicht löslich sind und aus wässriger Lösung in zwei verschiedenen Formen, nämlich bei langsamer Kristallisation in großen Tafeln, nach Zusatz von Alkohol aber in spießigen Nadeln sich abscheiden können. Diese zwei Modifikationen scheinen indessen nach H. BILTZ und H. PAETZOLD² keine Isomeren darzustellen, sondern durch geringe Beimengungen von Mutterlauge bedingt zu sein. In absolutem Alkohol und in Äther sind die Kristalle unlöslich; in warmem Weingeist lösen sie sich schwer. Das Glykokoll verbindet sich wie die Aminosäuren überhaupt mit Säuren und Basen. Unter den letztgenannten Verbindungen sind zu nennen die Verbindungen mit Kupfer und Silber. Das Glykokoll löst Kupferoxydhydrat in alkalischer Flüssigkeit, reduziert es aber nicht in der Siedehitze. Eine siedend heiße Lösung von Glykokoll löst eben gefälltes Kupferoxydhydrat zu einer blauen Flüssigkeit, aus welcher nach genügender Konzentration beim Erkalten blaue Nadeln von Glykokollkupfer herauskristallisieren. Die Verbindung mit Chlorwasserstoffsäure ist in Wasser leicht, in Alkohol wenig löslich.

Von Phosphorwolframsäure wird es nach SÖRENSEN³ nicht aus verdünnter, sondern nur aus konzentrierter Lösung gefällt. Bei Einwirkung von Salzsäuregas auf Glykokoll in absolutem Alkohol entsteht der schön kristallisierende, bei 144° C schmelzende salzsaure Glykokolläthylester, aus dem man nach E. FISCHERS⁴ Verfahren den zur Trennung des Glykokolls von anderen Aminosäuren sehr geeigneten Glykokolläthylester gewinnen kann. Durch Schütteln mit Benzoylchlorid und Natronlauge entsteht Hippursäure, die ebenfalls zur Isolierung und zum Nachweis des Glykokolls in verschiedener Weise geeignet ist. Von großer Bedeutung ist auch das β -Naphthalinsulfoglyzin mit dem Schmelzpunkte 159°. Zu nennen sind ferner das 4-Nitrotoluol-2-sulfoglyzin, Schmelzpunkt 180°, und das α -Naphthylisozyanatglyzin mit dem Schmelzpunkte 190,5 bis 191,5°. Bei der bakteriellen Zersetzung kann aus dem Glykokoll Essigsäure und wahrscheinlich auch Methan entstehen.

¹ Therap. Monatsh. 27 und Bioch. Zeitschr. 51; Zeitschr. f. Biol. 72. ² Ber. d. d. chem. Gesellsch. 55, wo man die diesbezügliche Literatur findet. ³ Meddelelser fraa Carlsberg-laboratoriet 6, 1905. ⁴ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 34.

CH_3
d-Alanin (α -Aminopropionsäure) $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2 = \overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{COOH}}{\text{C}}}\text{H}(\text{NH}_2)$. Das d-Alanin ist

in verhältnismäßig geringer Menge aus den eigentlichen Eiweißstoffen, aber in größerer Menge aus den Albumoiden, namentlich aus Fibroin, Spinnenseide und Keratin von Manisschuppen (S. 89 und 96) erhalten worden.

Das d-Alanin ist von E. FISCHER und RASKE¹ aus l-Serin dargestellt worden, und FISCHER hat es aus dem racemischen Alanin, nach Aufspaltung desselben als Benzoylverbindungen oder nach Aufspaltung durch Hefe, durch die WALDENSEHE Umkehrung aus dem l-Alanin dargestellt.

Das Alanin kristallisiert meistens in Nadeln oder schiefhombischen Säulen. Es löst sich leicht in Wasser, die Lösung schmeckt süß und löst Kupferoxydhydrat beim Kochen mit tiefblauer Farbe zu kristallisierbarem Kupfersalz. Das Alanin ist unlöslich in absolutem Alkohol. Die Drehung des Alanins bei 20° ist für die Lösung in Wasser (α) $D = +2,7^\circ$ und für die Lösung der Salzsäureverbindung (9—10%ige Lösung) (α) $D = +10,3^\circ$. Das Alanin wird aus seiner gesättigten Lösung in Wasser zu 19% von Ammoniumsulfat ausgesalzen².

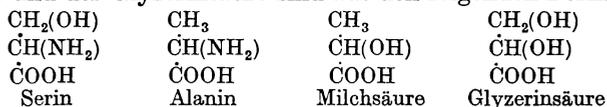
Das β -Naphthalinsulfo-d-alanin schmilzt getrocknet bei gegen 123° und sintert bei 117° C. Die Phenylisocyanatverbindung schmilzt bei 168° und das d,l- α -Naphthylisocyanatalanin bei 198° C. Bei bakterieller Zersetzung liefert das Alanin Propionsäure.

$\text{CH}_2(\text{OH})$
l-Serin (α -Amino- β -oxypropionsäure, Oxyalanin) $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_3 = \overset{\text{CH}_2(\text{OH})}{\underset{\text{COOH}}{\text{C}}}\text{H}(\text{NH}_2)$,

ist von E. FISCHER und seinen Mitarbeitern als Spaltungsprodukt aus mehreren Proteinen, meistens in nur geringer Menge, erhalten worden. Eine größere Menge, 6,8%, erhielt W. TÜRK aus Serizin; noch größere Mengen, 7,8%, erhielten KOSSEL und DAKIN³ aus dem Salmin. Hierbei hat man im allgemeinen racemisches Serin erhalten. Aus dem Fibroin erhielt jedoch E. FISCHER⁴ ein Gemenge von aktivem und inaktivem Serinhydrat, aus dem er durch Hydrolyse dann l-Serin dargestellt hat. Das Serin ist auch von G. EMBDEN und TACHAU⁵ in frischem Schweiß gefunden worden.

Synthetisch ist das dl-Serin von FISCHER und LEUCHS aus Ammoniak, Zyanwasserstoff und Glykolaldehyd und später auch in anderer Weise von anderen⁶ dargestellt worden. Aus dem dl-Serin haben FISCHER und W. JACOBS⁷ durch Darstellung der Alkaloidsalze der p-Nitrobenzoylverbindung das l-Serin dargestellt.

Durch Reduktion geht das Serin in Alanin und durch Oxydation mit salpetriger Säure in Glycerinsäure über. Die Beziehungen des Serins zu dem Alanin, der Milchsäure und der Glycerinsäure sind aus den folgenden Formeln ersichtlich.



Das l-Serin kristallisiert in dünnen Blättchen, Krusten oder, bei langsamer Kristallisation, in Prismen oder sechsseitigen Tafeln. Es löst sich ziemlich leicht in Wasser; das dl-Serin in 23 Teilen Wasser von 20° C. Die Lösung des l-Serins schmeckt süß mit fadem Nachgeschmack. Die spezifische Drehung ist in wässriger Lösung bei 20° C (α) $D = -6,83^\circ$ und in salzsaurer Lösung bei 25° (α) $D = -14,45^\circ$. Das β -Naphthalinsulfo-l-serin schmilzt, wasserfrei, bei 214° C.

¹ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 40. ² P. PFEIFFER und FR. WITTKA ebenda 48. ³ W. TÜRK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 111; KOSSEL und DAKIN ebenda 41. ⁴ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 40. ⁵ Bioch. Zeitschr. 28. ⁶ FISCHER und LEUCHS, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 35; ERLNMEYER und STROOP ebenda 35; LEUCHS und GEIGER ebenda 39. ⁷ Ebenda 39.

Das **Isoserin** (β -Amino- α -Oxypropionsäure) ist von ELLINGER aus Bromwasserstoffdiaminopropionsäure und Silbernitrit und nach demselben Prinzipie von NEUBERG und SILBERMANN aus der Chlorwasserstoffverbindung der Diaminopropionsäure dargestellt worden. Andere Synthesen rühren von NEUBERG und MAYER wie von NEUBERG und ASHER¹ her.

In naher Beziehung zu dem Alanin steht ferner das Zystein, die α -Aminothiomihsäure, deren Disulfid das Zystin ist.

l-Zystin, $C_6H_{12}N_2S_2O_4$ (α -Diamino- β -dithiodilaktylsäure)

$CH_2-S-S-CH_2$
 $\begin{array}{c} CH(NH_2) \\ \text{COOH} \end{array}$ oder das Disulfid des Zysteins (α -Amino- β -thio-
 $\begin{array}{c} CH(NH_2) \\ \text{COOH} \end{array}$

milchsäure) = $CH_2(SH) \cdot CH(NH_2) \cdot COOH$) ist als unzweifelhaftes Spaltungsprodukt von Proteinen zuerst von K. MÖRNER und dann auch von EMBDEN erhalten worden. KÜLZ² hat es auch einmal als Produkt der tryptischen Fibrinverdauung erhalten. Die von MÖRNER und von BUCHTALA in den verschiedenen Proteinen gefundenen Mengen sind in dem Vorigen in den Tabellen und S. 89 mitgeteilt worden.

Nach NEUBERG und MAYER³ kommt in der Natur auch ein zweites, von ihnen als „Steinzystin“ bezeichnetes β -Zystin neben dem obigen „Proteinzystin“, dem α -Zystin, vor. Das Steinzystin soll das Disulfid der β -Amino- α -Thiomihsäure sein.

Das Proteinzystin würde überwiegend in Proteinen, aber auch in Steinen, das „Steinzystin“ dagegen nur in Harnsteinen vorkommen.

Gegen die Richtigkeit dieser Behauptung hat man indessen von vielen Seiten Einwände erhoben. ROTHERA konnte keinen Unterschied zwischen dem Steinzystin und dem von ihm aus Haaren dargestellten Zystin finden, und zu ähnlichen Resultaten gelangten FISCHER und SUZUKI und später auch ABDERHALDEN⁴, welche deshalb auch die Existenz eines besonderen Steinzystins in Zweifel ziehen. Das Vorkommen von zwei strukturisomeren Zystinen war allerdings auch durch einige Beobachtungen von K. MÖRNER nicht unwahrscheinlich geworden, aber FRIEDMANN und BAER⁵ haben gezeigt, daß diese Beobachtungen zu einer solchen Annahme nicht nötigen, und man hat gegenwärtig keinen hinreichenden Grund, das Vorkommen von zwei verschiedenen Zystinen anzunehmen.

Das Zystin kommt normalerweise in Spuren im Harne vor. In größerer Menge tritt es in seltenen Fällen bei Zystinurie im Harne, im Sedimente oder in Harnsteinen auf. Es ist außerdem in der Rindsniere, in der Leber von Pferd und Delphin und in der Leber eines Säufers in Spuren gefunden worden. ABDERHALDEN⁶ hat in einem Falle von familiärer Zystindiathese diesen Stoff außer im Harne auch reichlich in den Organen (Milz) gefunden.

Die Konstitution des Zystins ist von FRIEDMANN⁷ klargelegt worden und er hat auch die Beziehung desselben zu dem Taurin festgestellt. Das Zystin ist nämlich das Disulfid des Zysteins, welches α -Amino- β -thiomihsäure ist. Aus diesem Zystein hat FRIEDMANN als Oxydationsprodukt Zysteinsäure $CH_2(SO_2OH)$

$C_3H_7NSO_5 = \begin{array}{c} \dot{C}H(NH_2) \\ \text{COOH} \end{array}$ erhalten, aus der unter CO_2 -Abspaltung Taurin $CH_2(SO_2OH)$ entsteht.

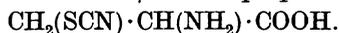
$\begin{array}{c} \dot{C}H_2(NH_2) \end{array}$ Das Zystin ist in verschiedener Weise synthetisch dargestellt worden. So haben beispielsweise E. FISCHER und RASKE⁸, ausgehend von dem l-Serin, α -Amino- β -Chlorpropionsäure und aus der letzteren durch Erhitzen mit Bariumhydrosulfid und nachfolgende Oxydation an der Luft Zystin darstellen können.

¹ ELLINGER, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 37; NEUBERG und M. SILBERMANN ebenda 37; NEUBERG und P. MAYER, Bioch. Zeitschr. 3; NEUBERG und ASHER ebenda 6. ² K. MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28, 34 u. 42; G. EMBDEN ebenda 32; E. KÜLZ, Zeitschr. f. Biol. 27. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 44. ⁴ ROTHERA, Journ. of Physiol. 32; E. FISCHER und SUZUKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 45; ABDERHALDEN ebenda 51 u. 104. ⁵ FRIEDMANN, HOFMEISTERS Beiträge 3. Mit J. BAER ebenda 8. ⁶ Zeitschr. f. physiol. Chem. 38. ⁷ HOFMEISTERS Beiträge 3. ⁸ Vgl. ERLÉNMEYER und STOOP, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 36; GABRIEL ebenda 38; FISCHER und RASKE ebenda 41.

Das l-Zystin kristallisiert in dünnen, farblosen, sechsseitigen Tafelchen. Es löst sich nicht in Wasser, Alkohol, Äther oder Essigsäure, löst sich aber in Mineralsäuren und Oxalsäure. Es löst sich ferner in Alkalien, auch in Ammoniak, nicht aber in Ammoniumkarbonat. Das Zystin ist optisch aktiv, und zwar linksdrehend. K. MÖRNER fand $(\alpha) D = -224,3^\circ$. Durch Erhitzen mit Salzsäure kann es nach ihm in eine andere, in Nadeln kristallisierende Modifikation von schwächerer Linksdrehung oder sogar Rechtsdrehung, ein Gemenge von den zwei optisch aktiven Zystinen, übergehen. Durch Erhitzen mit Salzsäure auf 165° während 12—15 Stunden erhielten NEUBERG und MAYER das inaktive Zystin. Durch Pilzgärung unter Benutzung von *Aspergillus niger* erhielten sie daraus das rechtsdrehende Zystin. Das Zystin hat keinen bestimmten Schmelzpunkt und zersetzt sich langsam bei $258\text{—}261^\circ$. Kocht man Zystin mit Alkalilauge, so zersetzt es sich und liefert Schwefelalkali, welches mit Bleiazetat oder Nitroprussidnatrium nachgewiesen werden kann. Nach MÖRNER¹ treten hierbei höchstens 75% des Gesamtschwefels aus. Beim Behandeln des Zystins mit Zinn und Salzsäure entwickelt es nur wenig Schwefelwasserstoff und geht in Zystein über. Bei bakterieller Zersetzung kann es Schwefelwasserstoff, Methylmercaptan und Äthylsulfid liefern.

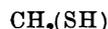
Beim Erhitzen auf einem Platinbleche fängt es Feuer und verbrennt mit blaugrüner Flamme unter Entwicklung eines eigentümlichen scharfen Geruches. Mit Salpetersäure in der Wärme gelöst, hinterläßt es beim Verdunsten einen rotbraunen Rückstand, der die Murexidprobe nicht gibt.

Von Phosphorwolframsäure wird es aus schwefelsaurer Lösung fast quantitativ gefällt. Mit Mineralsäuren und Basen bildet das Zystin kristallisierende Salze, und zur Isolierung und Abscheidung desselben eignet sich besonders die Ausfällung mit Merkuriazetat. Das Benzoylzystin (E. BAUMANN und GOLDMANN)² schmilzt bei $180\text{—}181^\circ$; die Phenylisozyanatverbindung bei 160° C. Durch Kochen mit Salzsäure von 25% geht diese Verbindung in das Anhydrid, ein bei $117\text{—}119^\circ$ schmelzendes Hydantoin über. Durch Einwirkung von Zyanalkalium erhielt MAUTHNER³ α -Amino- β -rhodanpropionsäure



Das Steinzystin unterscheidet sich nach NEUBERG und MAYER von dem gewöhnlichen in mehreren Hinsichten, unter denen folgende zu nennen sind. Das optisch aktive Steinzystin kristallisiert in Nadeln; die sp. Drehung ist $(\alpha) D = -206^\circ$, es schmilzt unter deutlichem Aufblähen bei $190\text{—}192^\circ$. Die Benzylverbindung schmilzt bei $157\text{—}159^\circ$; die Phenylcyanatverbindung schmilzt bei $170\text{—}172^\circ$ und wird durch Kochen mit Salzsäure nicht verändert.

Zum Nachweis und zur Erkennung des Zystins dienen die Kristallform, das Verhalten beim Erhitzen auf einem Platinbleche und die Schwefelreaktionen nach dem Sieden mit Alkali.



Zystein (α -Amino- β -Thiomilchsäure), $\text{C}_3\text{H}_7\text{NSO}_2 = \begin{array}{l} \text{CH}(\text{NH}_2) \\ \text{COOH} \end{array}$, entsteht aus

Zystin durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure. Es entsteht auch bei der Spaltung von Proteinen, aber nicht, wie EMBDEN meinte, primär, sondern, wie MÖRNER und PATEN⁴ gezeigt haben, nur sekundär. Das Zystein kann leicht durch Oxydation in Zystin übergeführt werden.

Nach V. ARNOLD⁵ kommt Zystein als Bestandteil der Extrakte oder Preßsäfte verschiedener tierischer Organe vor. Namentlich in der Leber hat er es gefunden, und es soll nach ihm ein primärer Zellbestandteil sein. Dieser Zellbestandteil dürfte wohl in naher Beziehung zu dem oben erwähnten Glutathion stehen. Das Vorkommen

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 34. ² Ebenda 12. ³ Ebenda 78. ⁴ Vgl. Fußnote 5 S. 63.
⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 70.

des letzteren, wie auch der Umstand, daß mehrere Eiweißkörper, namentlich die Kristalline der Kristallinse¹ direkt eine starke Zysteinreaktion mit Nitroprussidnatrium geben, sprechen dafür, daß das Zystein ein Baustein mehrerer Proteine ist. Über die Bedeutung des Zysteins für die Oxydations- und Reduktionsprozesse s. Kapitel 17.

Zu Alkali und Bleiazetat verhält es sich wie Zystin. Mit Nitroprussidnatrium und Alkali gibt es eine stark purpurrote Färbung; mit Eisenchlorid gibt die Lösung eine indigoblaue Färbung, die rasch verschwindet.

J. H. MÜLLER² hat unter den Spaltungsprodukten des Kaseins und einiger anderen Proteine in sehr kleinen Mengen eine von dem Zystin verschiedene schwefelhaltige Aminosäure von der Formel $C_5H_{11}O_2NS$ gefunden.

Thiomilchsäure (α -Thiomilchsäure), $C_3H_6SO_2 = \overset{CH_3}{\underset{COOH}{\text{C}}}H(SH)$, haben einmal BAUMANN und

SUTER als Spaltungsprodukt aus Rinderhorn erhalten. MÖRNER und FRIEDMANN und BAER erhielten sie aus Zystin. Daß die Säure ein regelmäßiges Spaltungsprodukt der Keratinsubstanzen ist, welches man auch aus Eiweiß erhalten kann, ist erst von FRIEDMANN gezeigt worden. FRÄNKEL³ hat die Säure aus Hämoglobin erhalten. Die von K. MÖRNER aus mehreren Proteinen als Zersetzungsprodukt erhaltene Brenztraubensäure stammt nach ihm nur zum Teil aus dem Zystin her.

Taurin (Aminoäthansulfonsäure), $C_2H_7NSO_3 = \overset{CH_2(NH_2)}{\underset{CH_2(SO_2OH)}{\text{C}}}$ hat man allerdings nicht als hydrolytisches Spaltungsprodukt der Proteine erhalten. Seine Abstammung aus Eiweiß hat aber FRIEDMANN durch die nahe Beziehung des Taurins zu dem Zystin erwiesen, und dies ist der Grund, warum es hier in Anschluß an die Aminosäuren abgehandelt wird.

Das Taurin ist vorzugsweise als Spaltungsprodukt der Taurocholsäure bekannt und kann in geringer Menge in dem Darminhalte vorkommen. Man hat das Taurin ferner in Lungen und Nieren von Rindern und im Blute und besonders reichlich in den Muskeln kaltblütiger Tiere gefunden.

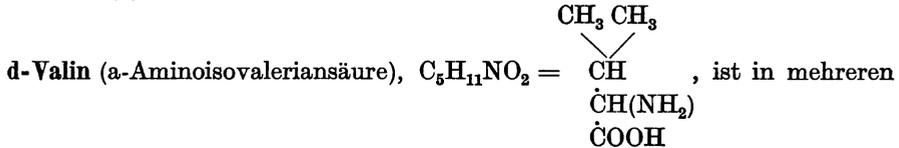
Das Taurin kristallisiert in farblosen, oft sehr großen, glänzenden, 4—6-seitigen Prismen. Es löst sich in 15—16 Teilen Wasser von gewöhnlicher Temperatur, bedeutend leichter in warmem Wasser. In absolutem Alkohol und in Äther ist es unlöslich; in kaltem Weingeist löst es sich wenig, leichter in warmem. Beim Sieden mit starker Alkalilauge liefert es Essigsäure und schweflige Säure, nicht aber Schwefelalkali. Der Gehalt an Schwefel kann als Schwefelsäure nach dem Schmelzen mit Salpeter und Soda nachgewiesen werden. Das Taurin verbindet sich mit Metalloxyden. Die Verbindung mit Quecksilberoxyd ist weiß, unlöslich und entsteht, wenn eine Taurinlösung mit eben gefällttem Quecksilberoxyd gekocht wird (J. LANG). Diese Verbindung kann zum Nachweis von Taurin verwertet werden. Durch Einwirkung von β -Naphthalinsulfochlorid erhielt BERGELL⁴ die bei 247° schmelzende β -Naphthalinsulfoverbindung, die ebenfalls zu Abscheidung und Erkennung des Taurins geeignet sein dürfte. Das Taurin wird nicht von Metallsalzen gefällt.

Die Darstellung gelingt leicht aus Galle durch Kochen mit Salzsäure und Fällung des stark konzentrierten, von ausgefällttem Chlornatrium befreiten Filtrates mit Alkohol und Umkristallisation.

Das Taurin erkennt man hauptsächlich an der Kristallform, der Löslichkeit in Wasser und Unlöslichkeit in Alkohol, ferner an der Verbindung mit Quecksilberoxyd, der Naphthalinsulfoverbindung, der Nichtfällbarkeit durch Metallsalze und dem Schwefelgehalte.

¹ A. JESS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 110. ² Journ. of biol. Chem. 56. ³ MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 42; SUTER ebenda 20; FRIEDMANN, HOFMEISTERS Beiträge 3, S. 184; mit BAER ebenda 8; FRÄNKEL, Sitz.-Ber. d. Wien. Akad. d. Wiss. 112, II. b. 1903. ⁴ LANG, MALYS Jahresber. 6; BERGELL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 97.

d- α -Aminobuttersäure, $C_4H_9NO_2 = CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH$. Diese Säure, als Aminoisobuttersäure, glaubt FOREMAN¹ als Spaltungsprodukt aus Kasein erhalten zu haben, und das Vorkommen von α -Aminobuttersäure in Proteinen ist von C. MÖRNER in indirekter Weise wahrscheinlich gemacht, indem er unter den Produkten der Salpetersäureeinwirkung α -Oxybuttersäure erhielt. Auch ABDERHALDEN, welcher diese Säure aus Lupinensameneiweiß (als n-Aminobuttersäure) durch fermentative Spaltung isoliert hat, betrachtet sie nicht als ein sekundäres Produkt, sondern als einen wahrscheinlichen Baustein von Proteinen. Die Säure kristallisiert aus heißem Wasser in perlmutterglänzenden Blättchen. Die Lösung schmeckt süß; (α) D bei 20° C in Wasser = + 8,12°.



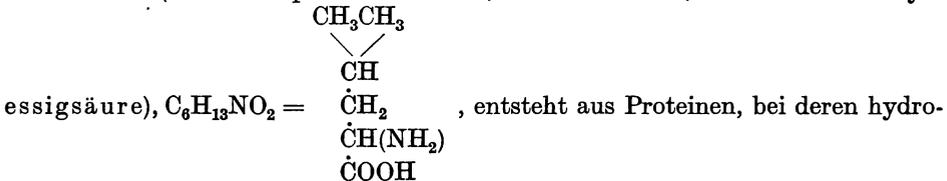
Fällen als Spaltungsprodukt von Proteinen, meistens nur in geringer Menge, erhalten worden. KOSSEL und DAKIN erhielten jedoch aus Salmin 4,3 und FISCHER und DÖRPINGHAUS² aus Hornsubstanz 5,7% Valin. Die größten Mengen hat man sonst aus Kasein und Edestin, resp. 7,20 und 5,6% erhalten. Infolge der großen Schwierigkeiten bei der Trennung des Valins von den beiden Leuzinen³ sind die Zahlen indessen etwas unsicher. Die von H. und E. SALKOWSKI⁴ aus gefaultem Eiweiß oder Leim isolierte Aminovaleriansäure scheint δ -Amino-n-Valeriansäure gewesen zu sein. Durch prolongierte Trypsinverdauung von Kasein erhielten S. FRÄNKEL und K. GALLIA⁵ d,l-Valin.

Das d-Valin kann in mikroskopischen Kristallblättchen erhalten werden. Es löst sich ziemlich leicht in Wasser, die Lösung schmeckt schwach süß und gleichzeitig etwas bitter, sie ist rechtsdrehend, (α) D bei 20° C = + 6,42°. In Salzsäure von 20% gelöst, zeigt es nach E. FISCHER die Drehung (α) D bei 20° C = + 28,8°. Das Kupfersalz, welches in Wasser ziemlich leicht lösliche Blättchen darstellt, soll nach E. SCHULZE und WINTERSTEIN⁶ leicht löslich in Methylalkohol sein.

Die Phenylisozyanatverbindung schmilzt bei 147° und geht bei kurzem Aufkochen mit Salzsäure von 20% in das bei 131—133° schmelzende d-Phenylisopropylhydantoin über.

Bei bakterieller Zersetzung liefert das Valin Isobutylamin und Isovaleriansäure.

l-Leuzin (Aminokaprönsäure oder, näher bestimmt, α -Aminoisobutyl-



lytischen Spaltung, beim Schmelzen mit Alkalihydrat und bei der Fäulnis.

Infolge der Leichtigkeit, mit welcher Leuzin aus Proteinen entsteht, ist es schwierig, sicher zu entscheiden, inwieweit dieser Stoff, wenn er in Geweben gefunden wird, als Bestandteil des lebenden Körpers oder nur als nach dem Tode entstandenes Zersetzungsprodukt anzusehen ist. Das Leuzin ist indessen angeblich als normaler Bestandteil in Pankreas und dessen Sekret, in Milz, Thymus

¹ F. W. FOREMAN, Bioch. Zeitschr. 56; C. MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 98; E. ABDERHALDEN, Lehrbuch, 5. Aufl. 1923. ² KOSSEL und DAKIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 41; FISCHER und DÖRPINGHAUS ebenda 36. ³ Vgl. LEVENE und v. SLYKE, Journ. of biol. Chem. 6. ⁴ Ber. d. d. chem. Gesellsch. (16 u.) 31. ⁵ Bioch. Zeitschr. 134. ⁶ Zeitschr. f. physiol. Chem. 35.

und Lymphdrüsen, in der Schilddrüse, in Speicheldrüsen, Leber und Nieren gefunden worden. In der Schafwolle, im Schmutze auf der Haut (gefaulter Epidermis) und zwischen den Zehen kommt es auch vor und trägt durch seine Zersetzungsprodukte wesentlich zum üblen Geruche des Fußschweißes bei. Pathologisch ist es in Atherombälgen, Ichthyosisschuppen, Eiter, Blut, Leber und Harn (bei Leberkrankheiten, Phosphorvergiftung) gefunden worden. Es ist ein häufig gefundener Bestandteil bei den Evertebraten und kommt auch häufig in dem Pflanzenreiche vor. Bei der hydrolytischen Spaltung liefern verschiedene Proteine verschiedene Mengen Leuzin, wie aus den oben mitgeteilten Tabellen zu ersehen ist. Außer den dort angeführten Zahlen mögen auch folgende erwähnt werden: ERLÉNMEYER und SCHÖFFER erhielten aus dem Nackenbade 36—45, E. FISCHER und ABDERHALDEN aus Hämoglobin 20 und FISCHER und DÖRPINGHAUS aus Hornsubstanz 18,3% Leuzin¹.

Das durch Spaltung der Proteine erhaltene Leuzin ist meistens das in wässriger Lösung linksdrehende, in saurer Lösung rechtsdrehende l-Leuzin. Das synthetisch von HÜFNER² aus Isovaleraldehyd, Ammoniak und Zyanwasserstoff dargestellte Leuzin ist dagegen optisch inaktiv. Ebenso erhält man inaktives Leuzin bei Spaltung des Eiweißes mit Baryt bei 160—180° C, infolge der leichten Razemisierung des Leuzins. Das dl-Leuzin kann umgekehrt in verschiedener Weise, wie durch Darstellung der Formylverbindungen, in die zwei Komponenten gespaltet werden³.

Bei der Oxydation geben die Leuzine die entsprechenden Oxysäuren (Leuzinsäuren). Beim Erhitzen zersetzt sich das Leuzin unter Entwicklung von Kohlensäure, Ammoniak und Amylamin. Beim Erhitzen mit Alkali wie auch bei der Fäulnis liefert es Valeriansäure und Ammoniak. Bei der bakteriellen Zersetzung kann es Isoamylamin, Isokaprönsäure, d- und l-Leuzinsäure u. a. liefern.

Das Leuzin kristallisiert in reinem Zustande in glänzenden, weißen, außerordentlich dünnen Blättchen. Oft erhält man es jedoch als runde Knollen oder Kugeln, die entweder hyalin erscheinen oder auch abwechselnd hellere oder dunklere, konzentrische, aus radial gruppierten Blättchen bestehende Schichte zeigen. Bei langsamem Erhitzen schmilzt das Leuzin und sublimiert in weißen wolligen Flocken, welche dem sublimierten Zinkoxyde ähnlich sind. Gleichzeitig entwickelt es auch einen deutlichen Geruch nach Amylamin. Bei raschem Erhitzen im geschlossenen Kapillarrohr schmilzt es unter Zersetzung bei 293 bis 295° C.

Das Leuzin, wie es aus tierischen Flüssigkeiten und Geweben gewonnen wird, ist regelmäßig nicht rein; es löst sich leicht in Wasser und ziemlich leicht in Alkohol. Das reine Leuzin ist schwerlöslicher. Die reinen l- und d-Leuzine lösen sich in 40—46 Teilen Wasser, leichter in heißem, sehr schwer in kaltem Alkohol. Das dl-Leuzin ist bedeutend schwerlöslicher. Nach HABERMANN und EHRENFELD⁴ lösen 100 Teile Eisessig im Sieden 29,23 Teile Leuzin. Die spezifische Drehung des in Salzsäure von 20% gelösten l-Leuzins ist nach FISCHER und WARBURG (α)_D bei 20° C = + 15,6°. In wässriger Lösung ist nach EHRLICH und WENDEL⁵ (α)_D bei 20° C = - 10,4°.

Die Lösung des Leuzins in Wasser wird im allgemeinen von Metallsalzen nicht gefällt. Die siedend heiße Lösung kann jedoch von einer ebenfalls siedend heißen Lösung von Kupferazetat gefällt werden, was zur Abscheidung des Leuzins

¹ ERLÉNMEYER und SCHÖFFER. Zit. nach MALY, Chem. d. Verdauungssäfte in L. HERMANN'S Handb. d. Physiol. 5, Teil 2, S. 209; FISCHER und Mitarbeiter, Zeitschr. f. physiol. Chem. 36. ² Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 1. ³ E. FISCHER und O. WARBURG, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 38. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 37. ⁵ FISCHER und WARBURG, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 38; F. EHRLICH und WENDEL, Bioch. Zeitschr. 8.

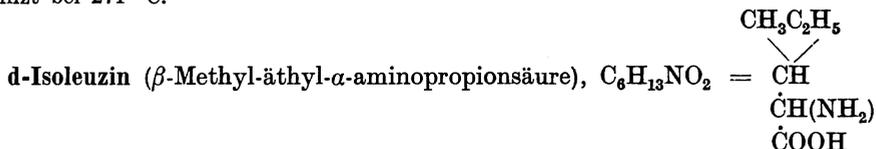
benutzt werden kann. Kocht man die Lösung des Leuzins mit Bleizucker und setzt dann der nicht abgekühlten Lösung vorsichtig Ammoniak zu, so können glänzende Kristallblättchen von Leuzinbleioxyd sich absetzen. Das Leuzin löst Kupferoxydhydrat, ohne es beim Kochen zu reduzieren.

Von Alkalien und Säuren wird das Leuzin leicht gelöst. Mit den Mineralsäuren gibt es kristallisierende Verbindungen. Der in langen schmalen Prismen kristallisierende salzsaure Leuzinäthylester hat den Schmelzpunkt 134° C. Das Pikrat des Leuzinesters schmilzt bei 128° C. Die Phenylisozyanatverbindung des dl-Leuzins schmilzt bei 165° und ihr Anhydrid bei 125° C. Das β -Naphthalinsulfo-l-leuzin schmilzt bei 68° und das α -Naphthylisozyanatleuzin bei $163,5^{\circ}$ C.

Das Leuzin erkennt man an dem Aussehen der Kugeln oder Knollen unter dem Mikroskope, durch das Verhalten beim Erhitzen (Sublimationsprobe) und durch seine Verbindungen, namentlich das Hydrochlorat und Pikrat des Äthylesters, die Phenylisozyanatverbindung des durch Erhitzen mit Barytwasser razemisierten Leuzins, die α -Naphthylisozyanatverbindung und das β -Naphthalinsulfoleuzin. Man kann auch nach dem Verfahren von LIPPICH¹ das Leuzin durch Kochen mit überschüssigem Harnstoff und Barytwasser in Isobutylhydantoin von dem Schmelzpunkte 205° überführen.

Leuzinimid $C_{12}H_{22}N_2O_2 = C_4H_9 \cdot \overset{\cdot}{C}H \cdot NH \cdot \overset{\cdot}{C}O$
 $\overset{\cdot}{C}O \cdot NH \cdot \overset{\cdot}{C}H \cdot C_4H_9$ ist als hydrolytisches Spaltungsprodukt beim Sieden von Proteinen mit Säuren zuerst von RITTHAUSEN und dann von COHN erhalten worden. SALASKIN² erhielt es bei peptischer und tryptischer Verdauung von Hämoglobin. Als Anhydrid des Leuzins dürfte es wahrscheinlich sekundär aus dem Leuzin entstanden sein.

Es kristallisiert in langen Nadeln und sublimiert leicht und reichlich. Den Schmelzpunkt hat man in den verschiedenen Fällen nicht ganz konstant gefunden. Das von E. FISCHER³ synthetisch aus Leuzinäthylester dargestellte Leuzinimid (3.6-Diisobutyl-2.5-Diazipiperazin) schmilzt bei 271° C.



ist ein von F. EHRLICH⁴ entdecktes, isomeres Leuzin, welches von ihm zuerst aus Melasseentzuckerungslaugen isoliert wurde. Er fand es ferner bei der Hydrolyse von mehreren Eiweißstoffen, und später ist es auch von anderen unter den Hydrolyseprodukten des Eiweißes gefunden worden. LEVENE, v. SLYKE und BIRCHARD⁵ fanden 2,96% Isoleuzin in einer Heteroalbumose. Das Isoleuzin scheint ein regelmäßiger Begleiter des Leuzins, mit dem es Mischkristalle bildet, die den Eindruck einer chemischen Verbindung machen und von dem es sehr schwer zu trennen ist, zu sein. Aus diesen Gründen sind die älteren Angaben über die Menge des Leuzins etwas unsicher, indem sie wohl fast immer auf isoleuzinhaltiges Leuzin sich beziehen.

Die Konstitution des Isoleuzins ist von F. EHRLICH durch die Beziehungen desselben zu dem d-Amylalkohol klargemacht worden. Ebenso wie nach F. EHRLICH das Valin den bei der Alkoholgärung auftretenden Isobutylalkohol liefert, so liefert das Isoleuzin bei der Vergärung mit Zucker und Hefe den d-Amylalkohol. Auf der anderen Seite kann das Isoleuzin aus d-Amylalkohol synthetisch gewonnen werden. Die Synthese des Isoleuzins ist auch in anderer Weise von

¹ Ber. d. d. chem. Gesellsch. **39**. ² RITTHAUSEN, Die Eiweißkörper der Getreidearten etc. Bonn 1872; R. COHN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22** u. **29**; SALASKIN ebenda **32**. ³ Ber. d. d. chem. Gesellsch. **34**. ⁴ FELIX EHRLICH, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **37**. ⁵ Journ. of biol. Chem. **8**.

mehreren Forschern¹ ausgeführt worden. Bei der bakteriellen Zersetzung hat man² aus dem Isoleuzin d-Kaproneure und d-Valeriansäure erhalten.

Das Isoleuzin kristallisiert in Blättchen oder Stäbchen und Tafelchen von rhombischer Form. Es löst sich leichter in Wasser (1:25,8) als Leuzin. Die Lösung schmeckt bitter und adstringierend. Es ist sowohl in wässriger wie in saurer Lösung rechtsdrehend. In wässriger Lösung ist (α) D bei 20° C = + 9,74°, in Salzsäure von 20% (α) D bei 20° C = + 36,8°. Das Kupfersalz ist ebenso wie das Valins leicht löslich in Methylalkohol. Die Benzoylverbindung schmilzt bei 116—117°, das Benzolsulfoisoleuzin bei 149—150°, die Phenylisozyanatverbindung bei 119—120° und die Naphthylisozyanatverbindung bei 178° C.

d-Norleuzin, d, α -Amino-n-Kaproneure $C_6H_{13}NO_2 = CH_3(CH_2)_3 \cdot CH \cdot NH_2 \cdot COOH$. Aus Eiweißstoffen, die am Aufbau des Nervengewebes beteiligt sind, haben **ABDERHALDEN** und **A. WEIL**³ ein Leuzin dargestellt, dem die Struktur einer n- α -Aminokaproneure zukommt. Diese Säure kristallisiert aus Wasser in sechsseitigen, zu Drusen vereinigten Blättchen. Der Geschmack ist schwach süß. Sie ist schwerlöslich in Wasser (ca. 1,5:100), unlöslich in absolutem Äthyl- und Methylalkohol. Spezifische Drehung in wässriger Lösung (α) D bei 20° C = + 5,16°, in 20% iger Salzsäure = + 20,5° (**ABDERHALDEN**). Das Kupfersalz kristallisiert aus Wasser in dunkelblauen, zu Büscheln vereinigten Nadeln. Es ist sehr schwerlöslich in kaltem Wasser, unlöslich in Alkohol.

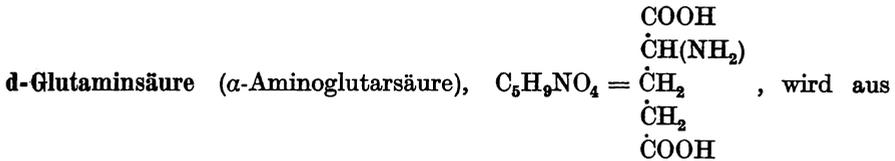
l-Asparaginsäure (Aminobernsteinsäure), $C_4H_7NO_4 = \begin{matrix} COOH \\ | \\ \dot{C}H(NH_2) \\ | \\ \dot{C}H_2 \\ | \\ COOH \end{matrix}$, hat man

bei der Spaltung von Proteinen durch proteolytische Enzyme wie auch durch Sieden mit verdünnten Mineralsäuren, meistens in nur verhältnismäßig kleinen Mengen, erhalten. **D. B. JONES** und **C. O. JOHNS**⁴ fanden jedoch in Laktalbumin 9,3% Asparaginsäure. Sie kommt auch im Sekrete von Meeresschnecken vor (**HENZE**)⁵ und ist übrigens sehr verbreitet im Pflanzenreiche als Asparagin (Aminobernsteinsäureamid), $HOOC \cdot CHNH_2 \cdot CH_2 \cdot CONH_2$, dem man eine große Bedeutung für die Entwicklung der Pflanzen und die Entstehung ihrer Eiweißstoffe zugeschrieben hat. Synthetisch ist die dl-Asparaginsäure unter anderem aus Fumarsäure und alkoholischem Ammoniak dargestellt worden. Als Produkte der Bakterienwirkung hat man β -Aminopropionsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure und Ameisensäure erhalten.

Die l-Asparaginsäure löst sich in 256 Teilen Wasser von + 10° C und in 18,6 Teilen siedendem Wasser und sie kristallisiert beim Erkalten in rhombischen Prismen. In von Salzsäure saurer, etwa 4prozentiger Lösung ist (α) D = + 25,7°; in alkalischer Lösung ist die Säure linksdrehend. Mit Kupferoxyd geht sie eine, in siedend heißem Wasser lösliche, in kaltem Wasser fast unlösliche, kristallisierende Verbindung ein, welche zur Reindarstellung der Säure aus einem Gemenge mit anderen Stoffen verwendet werden kann.

Die Benzoyl-l-asparaginsäure schmilzt bei 184—185° C. Zum Nachweis der Asparaginsäure dient die Analyse der freien Säure und des Kupfersalzes wie auch die spezifische Drehung.

¹ **EHRlich**, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 40 u. 41; **BRASCH** und **FRIEDMANN**, **HOFMEISTERS** Beiträge 11; **BOUVEAULT** und **LOCQUIN**, Compt. rend. 141 u. Bull. soc. chim. (3) 35; **LOCQUIN**, Bull. soc. chim. (4) 1. ² **C. NEUBERG**; vgl. Bioch. Zeitschr. 37. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 84 und 88. ⁴ Journ. of biol. Chem. 48. ⁵ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 34.



Proteinen unter denselben Verhältnissen wie die anderen Monoaminosäuren (siehe die Tabellen) und regelmäßig aus den Peptonen (SIEGFRIED) erhalten. In den Protaminen fehlt sie, und in den Seidenarten mit Ausnahme von der Spinnenseide kommt sie nur in kleiner Menge vor. SKRAUP und TÜRK erhielten aus Kasein 20,3—22,3% Glutaminsäurechlorhydrat, d. h. rund 17% Glutaminsäure, und DAKIN 21% Säure. ABDERHALDEN und SASAKI¹ erhielten aus Fleischsyntonin 13,6% Glutaminsäure. Am reichlichsten hat man die Säure aus pflanzlichem Eiweiß erhalten, wo ihre Menge mehr als 40% betragen kann. Eine auffallend große Menge Glutaminsäure, 25%, haben LEVENE und MANDEL aus einem tierischen Protein, einem Nukleoproteid aus der Milz, erhalten.

Durch Erhitzen von Glutaminsäure auf 180—190° und ebenso durch Kochen ihrer wässrigen Lösung geht sie unter Wasseraustritt in Pyrrolidonkarbonsäure von der Formel



über. Die Umsetzung wird bei Gegenwart von einer Base im Überschuß wie bei Gegenwart von Säure verhindert (FOREMAN)². Umgekehrt kann die Pyrrolidonkarbonsäure durch starke Chlorwasserstoffsäure in Glutaminsäure umgewandelt werden. Eine Entstehung der ersteren Säure aus der letzteren bei der Hydrolyse ist nicht ausgeschlossen.

Als Produkte der bakteriellen Zersetzung der Glutaminsäure sind zu nennen γ -Aminobuttersäure, n-Buttersäure und Bernsteinsäure.

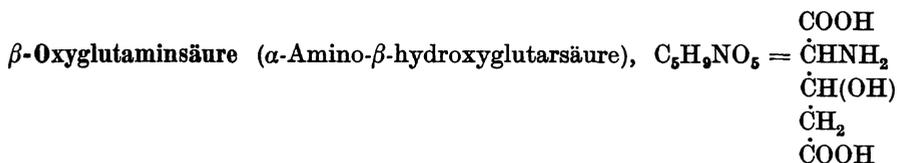
Die d-Glutaminsäure kristallisiert in rhombischen Tetraedern oder Oktaedern oder in kleinen Blättchen. Sie löst sich in 100 Teilen Wasser bei 16° C, die Lösung schmeckt sauer mit eigentümlichem Nachgeschmack. In Alkohol und Äther ist sie unlöslich.

Die Angaben über die optische Drehung divergieren leider zu bedeutend. Nach ABDERHALDEN³ ist (α) D 20° C in wässriger Lösung = +10,5° und für die Lösung des salzsauren Salzes = +30,45°. Die durch Erhitzen mit Barythydrat gewonnene Säure ist optisch inaktiv. Mit Salzsäure bildet die d-Säure eine schön kristallisierende, in konzentrierter Salzsäure fast unlösliche Verbindung, die zur Isolierung der Säure benutzt werden kann. Beim Sieden mit Kupferhydroxyd entsteht das schwerlösliche, schön kristallisierende Kupfersalz. Zum Nachweis dient das Hydrochlorat, die bei 236—237° schmelzende α -Naphthylisozyanatglutaminsäure und die Analyse der freien Säure.

Das Glutamin. HOOC·CH·NH₂·CH₂·CH₂·CO·NH₂, wurde von SCHULZE und BARBIERI⁴ in Kürbiskeimlingen gefunden. Die für das Vorkommen von sowohl Asparagin wie Glutamin als Bausteine gewisser Proteine angeführten Wahrscheinlichkeitsgründe sind schon in dem Vorigen (S. 63) angedeutet, worden.

Unter den Spaltungsprodukten des γ -Eiweißes hat man auch Monoaminoxidkarbonsäuren gefunden. Zu diesen gehören die folgenden.

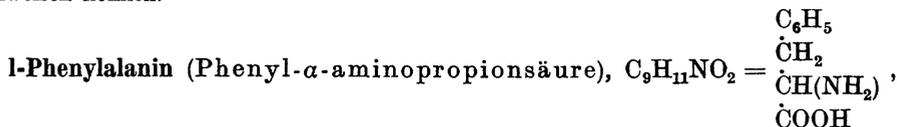
¹ ABDERHALDEN mit SASAKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 51; SKRAUP und TÜRK, Monatsh. f. Chem. 30; DAKIN, Bioch. Journ. 12. ² Ebenda 8. ³ In OPPENHEIMERS Handb. d. Bioch. 2. Aufl. 1. S. 173. ⁴ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 10 u. 11.



hat DAKIN¹ nach einem besonderen Verfahren zur Isolierung der Hydrolyseprodukte aus Kasein in einer Ausbeute von 10,5% erhalten. Etwa dieselbe Menge, 10%, haben JONES und JOHNS² im Laktalbumin gefunden.

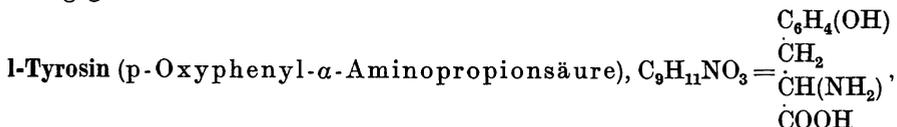
Die Säure, welche in Wasser äußerst leicht löslich ist, kristallisiert langsam in dicken Prismen. Die Lösung ist schwach rechtsdrehend und die Drehung wird durch Chlorwasserstoffsäure verstärkt. Die Säure hat keinen scharfen Schmelzpunkt, geht aber bei 140—150° in eine glasige Masse über, wobei sie zum Teil in Hydroxypyrrolidonkarbonsäure umgesetzt wird. Durch Reduktion kann sie in Glutaminsäure übergehen. Die meisten Salze sind in Wasser sehr leicht löslich.

Das Vorkommen von Oxyaminobernsteinsäure, C₄H₇NO₅, unter den hydrolytischen Spaltungsprodukten des Eiweißes hat SKRAUP sehr wahrscheinlich gemacht. Dieselbe Säure ist von NEUBERG und SILBERMANN aus Diaminobernsteinsäure und Bariumnitrit in schwefelsaurer Lösung synthetisch dargestellt worden. Oxyaminokorksäure, C₈H₁₅NO₅, hat WOHLGEMUTH³ mit Wahrscheinlichkeit als Spaltungsprodukt eines Leber nukleoproteides nachweisen können.



ist zuerst von E. SCHULZE und BARBIERI⁴ in etiolierten Lupinenkeimlingen gefunden worden. Es entsteht bei der Säurespaltung von Proteinen in Mengen, die nur selten 5—6% betragen. Synthetisch ist es in verschiedener Weise von ERLÉNMEYER jr.⁵ u. a. dargestellt worden. Bei bakterieller Zersetzung liefert es Phenyläthylamin, Phenylpropionsäure und Phenyllessigsäure.

Das l-Phenylalanin kristallisiert in kleinen, glänzenden Blättchen oder feinen Nadeln, die ziemlich schwer in kaltem, leicht aber in heißem Wasser löslich sind. Der Geschmack der Lösung ist leicht bitter. Eine 5%ige, mit Salz- oder Schwefelsäure versetzte Lösung wird von Phosphorwolframsäure gefällt, eine verdünntere Lösung dagegen nicht. Beim Erhitzen mit Kaliumbichromat und Schwefelsäure (von 25%) tritt ein Geruch nach Phenylazetaldehyd auf und Benzoesäure wird gebildet. Beim Erhitzen von trockenem Phenylalanin sublimiert es zum Teil, wird aber zum Teil zersetzt, wobei unter CO₂-Abspaltung Phenyläthylamin gebildet wird. Das Phenylalanin gibt die Xanthoproteinsäurereaktion beim Kochen mit konzentrierter Salpetersäure. In wässriger Lösung ist (α)D = —35,1°. Das Phenylisozyanat-l-phenylalanin schmilzt gegen 182° C.



hat man bei der Hydrolyse der meisten Proteine erhalten. Die größten, aus tierischen Eiweißstoffen gewonnenen Tyrosinmengen betragen 10—13% (vgl.

¹ Bioch. Journ. 12. ² Journ. of biol. chem. 48. ³ SKRAUP, Zeitschr. f. physiol. Chem. 42; NEUBERG und SILBERMANN ebenda 44; WOHLGEMUTH ebenda 44. ⁴ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 14 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 12. ⁵ ERLÉNMEYER, Annal. d. Chem. u. Pharm. 275; SÖRENSEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 44.

die Tabellen). In Leim und in ein paar Keratinen hat man es nicht gefunden. Das Tyrosin findet sich neben dem Leuzin in besonders reichlicher Menge in gewissen Arten von altem Käse (*Tyrós*), wovon der Name hergeleitet ist. Das Tyrosin ist nicht mit Sicherheit in ganz frischen Organen gefunden worden.

Das Tyrosin ist von ERLENMEYER sen. und LIPP aus p-Amidophenylalanin durch Einwirkung von salpetriger Säure und nach anderen Methoden von ERLENMEYER jr., HALSEY¹ u. a. dargestellt worden. d-Tyrosin haben ABDERHALDEN und H. SICKEL² in verschiedener Weise aus d,l-Tyrosin erhalten und nach langdauernder Trypsinverdauung fand S. FRÄNKEL³ unter den Produkten d-Tyrosin-anhydrid. Beim Schmelzen mit Ätzkali liefert das Tyrosin Oxybenzoesäure, Essigsäure und Ammoniak. Bei bakterieller Zersetzung kann es Oxyphenyläthylamin (= Tyramin), Oxyphenylpropionsäure, Oxyphenylessigsäure, p-Kresol und Phenol liefern.

Das natürlich vorkommende und durch Spaltung von Proteinen mit Säuren oder Enzymen erhaltene Tyrosin ist l-Tyrosin; das durch Zersetzung mit Baryt oder synthetisch gewonnene ist dagegen dl-Tyrosin. Aus Rübenschößlingen hat v. LIPPMANN⁴ angeblich d-Tyrosin erhalten. FRÄNKEL und Mitarbeiter erhielten es nach langdauernder Trypsinverdauung von Kasein. Die Angaben über die spezifische Drehung des Tyrosins schwanken nicht unbeträchtlich. E. FISCHER hat in salzsaurer Lösung (4% HCl) die Werte (α) D = — 12,56 à 13,2⁰ gefunden, während SCHULZE und WINTERSTEIN⁵ für Tyrosin aus Pflanzen bei demselben Säuregehalte höhere Werte, bis zu (α) D = — 16,2⁰ erhielten.

Das Tyrosin kann, in sehr unreinem Zustande, leuzinähnliche Kugeln bilden. Das gereinigte Tyrosin stellt dagegen farblose, seideglänzende, feine Nadeln dar, welche oft zu Büscheln oder Ballen gruppiert sind. Es ist sehr schwer löslich. Es wird von 2454 Teilen Wasser bei + 20⁰ C und 154 Teilen siedendem Wasser gelöst, scheidet sich aber beim Erkalten in Büscheln von Nadeln aus. Bei Gegenwart von Alkalien, Ammoniak oder einer Mineralsäure löst es sich leichter. Aus einer ammoniakalischen Lösung scheidet es sich bei der spontanen Verdunstung des Ammoniaks in Kristallen aus. 100 Teile Eisessig lösen im Sieden nur 0,18 Teile Tyrosin, und hierdurch, namentlich nach Zusatz von dem gleichen Volumen Alkohol vor dem Sieden, kann das Leuzin quantitativ von dem Tyrosin getrennt werden (HABERMANN und EHRENFELD)⁶. Von Phosphorwolframsäure wird es nicht gefällt. Der l-Tyrosinäthylester kristallisiert in farblosen Prismen, die bei 108—109⁰ C schmelzen. Das α -Naphthylisozyanat-l-tyrosin schmilzt bei 205—206⁰. Durch verschiedene pflanzliche, aber auch tierische Oxydasen, sog. Tyrosinasen, kann das Tyrosin unter Bildung von dunklen, gefärbten Produkten oxydiert werden (vgl. Kapitel 16). Bei der alkoholischen Gärung des Zuckers geht gleichzeitig anwesendes Tyrosin, wie F. EHRLICH⁷ gezeigt hat, in Tyrosol (p-Oxyphenyläthylalkohol) (vgl. Kapitel 3), über. Das Tyrosin gibt die Xanthoproteinsäurereaktion und es reagiert auch mit dem EHRLICHschen Diazoreagenze (s. Histidin). Man erkennt das Tyrosin an der Kristallform und an den folgenden Reaktionen.

PIRIA's Probe. Man löst das Tyrosin in konzentrierter Schwefelsäure unter Erwärmen auf, wobei Tyrosinschwefelsäure entsteht, läßt erkalten, verdünnt mit Wasser, neutralisiert mit BaCO₃ und filtriert. Das Filtrat gibt bei Zusatz von Eisenchloridlösung eine schöne violette Farbe. Die Reaktion wird durch Gegenwart von freier Mineralsäure und durch Zusatz von zu viel Eisenchlorid gestört.

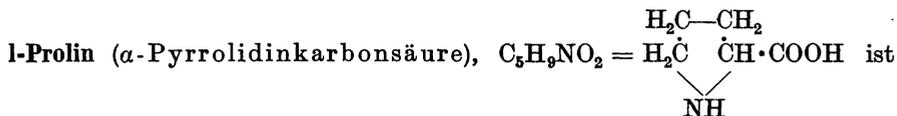
¹ ERLENMEYER und LIPP, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 15; E. u. HALSEY ebenda 30. ² Zeitschrift f. physiol. Chem. 131. ³ Bioch. Zeitschr. 120 u. 145. ⁴ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 17. ⁵ Vgl. E. FISCHER, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 32; SCHULZE und WINTERSTEIN, Zeitschrift f. physiol. Chem. 45. ⁶ Zeitschr. f. physiol. Chem. 37. ⁷ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 44.

HOFMANN'S Probe besteht darin, daß das Tyrosin beim Sieden mit der MILLON'Schen Reagenzflüssigkeit erst eine rote Lösung und dann einen roten Niederschlag gibt.

DENIGÈS' Probe, von MÖRNER modifiziert¹, wird in folgender Weise ausgeführt. Zu ein paar Kubikzentimeter einer Lösung, welche aus 1 Vol. Formalin, 45 Vol. Wasser und 55 Vol. konzentrierter Schwefelsäure besteht, setzt man ein wenig Tyrosin in Substanz oder in Lösung und erhitzt zum Sieden. Es stellt sich eine schöne, lange andauernde Grünfärbung ein.

Die Probe von FOLIN und DENIS². Das Reagens ist eine Lösung, welche 10% Natriumwolframat, 2% Phosphormolybdänsäure und 10% Phosphorsäure enthält. Man mischt 1–2 ccm des Reagenzes mit dem gleichen Volumen der Tyrosinlösung und setzt dann 3 bis 10 ccm einer gesättigten Natriumkarbonatlösung hinzu, wobei eine schön blaue Farbe auftritt. Empfindlichkeit bis zu 1:100000. Das Reagens ist auch zu kolorimetrischer, quantitativer Bestimmung des Tyrosins in Proteinen benutzt worden. Es sind auch andere Methoden zur kolorimetrischen Tyrosinbestimmung benutzt worden, aber die Resultate sind einer weiteren Prüfung bedürftig und es wird auf größere Handbücher hingewiesen. Vgl. auch O. FÜRTH, Bioch. Zeitschr. 146.

Das Tyramin (p-Oxyphenyläthylamin) $C_8H_{11}NO = HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$, welches bei der Fäulnis des Eiweißes aus dem Tyrosin auch im Darms entsteht, hat man in dem Speicheldrüsengifte der Kephelopoden, in reifem Käse, in Mutterkorn und in einigen Mistelarten gefunden. Es ist giftig und wirkt erregend auf glatte Muskeln.



zuerst von E. FISCHER und dann von ihm und Mitarbeitern³ aus mehreren Proteinen als Spaltungsprodukt und zwar als primäres Abbauprodukt (ABDERHALDEN und KAUTZSCH) erhalten worden. Das hierbei gewonnene Prolin war meistens das linksdrehende Prolin. Die größten Mengen Prolin hat man aus vegetabilischem Eiweiß, aus Gliadin und Hordein und ferner aus Leim und Elastin (vgl. die Tabellen) erhalten. Aus Salmin erhielten KOSSEL und DAKIN⁴ 11%. Außer in dem Salmin kommt das Prolin auch in Skombrin, Klupein, Thynnin und Perzin vor. Dagegen fehlt es in dem Sturin, was nach KOSSEL gegen die sonst naheliegende Annahme eines gemeinsamen Ursprunges von Ornithin und Prolin spricht.

Das Prolin ist von E. FISCHER, von WILLSTÄTTER und auch von SÖRENSEN⁵ in verschiedener Weise synthetisch dargestellt worden. Bei bakterieller Zersetzung liefert es δ -Aminovaleriansäure und n-Valeriansäure⁶.

Das l-Prolin kristallisiert in flachen Nadeln. Es löst sich leicht sowohl in Wasser wie in Alkohol. Die Lösung schmeckt süß; die spezifische Drehung bei 20° C ist (α) D = -77,40°, nach anderen 79,8–80,9°. Die mit Schwefelsäure angesäuerte Lösung wird von Phosphorwolframsäure gefällt. Zur Erkennung dient das kristallisierende Kupfersalz, das Anhydrid der Phenylisozyanatverbindung (Schmelzpunkt 144°) und das bei 153–154° schmelzende Pikrat. Die inaktive Säure und ihre Verbindungen zeigen etwas abweichende Eigenschaften.

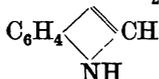
¹ DENIGÈS, Compt. rend. 130; C. TH. MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 37. ² FOLIN und W. DENIS, Journ. of biol. Chem. 12. ³ E. FISCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 33 u. 35; vgl. auch FISCHER, Fußnote ¹, S. 68 und ABDERHALDEN und KAUTZSCH, Zeitschr. f. physiol. Chem. 78. ⁴ Ebenda 41. ⁵ R. WILLSTÄTTER, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 33; E. FISCHER und R. BÖHNER, ebenda 44; SÖRENSEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 44, mit A. C. ANDERSEN ebenda 56. ⁶ NEUBERG, Bioch. Zeitschr. 37; ACKERMANN, Zeitschr. f. Biol. 57.

l-Oxyprolin (γ -Oxyprololidin- α -Karbonsäure), $C_5H_9NO_3 =$
 $(HO)CH - CH_2$



hat zuerst E. FISCHER¹ bei der Hydrolyse von Kasein und Leim erhalten. Die Konstitution dieser Säure haben zuerst H. LEUCHS und J. F. BREWSTER auf synthetischem Wege festgestellt, und sie ist seitdem auch von anderen synthetisch dargestellt worden². Die Säure kristallisiert schön in farblosen Tafeln und gibt eine starke Pyrrolreaktion. In Wasser löst sie sich leicht; die Lösung schmeckt süß; bei 20° C ist (α) D = -76°. In Alkohol ist sie wenig löslich. Sie gibt ein in Wasser leicht lösliches Kupfersalz. Die Phenylisocyanatverbindung schmilzt bei 175° und die β -Naphthalinsulfoverbindung bei 91—92° C.

l-Tryptophan (β -Indol- α -aminopropionsäure), $C_{11}H_{12}N_2O_2 =$
 $C \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2)COOH$



ist ein bei der Trypsinverdauung und anderen,

tiefer gehenden Zersetzungen der Eiweißstoffe, wie bei Fäulnis, Hydrolyse mit Barytwasser oder Schwefelsäure, auftretendes Spaltungsprodukt, welches mit Chlor oder Brom ein rötlichviolettes Produkt, das sog. Proteinochrom gibt. NENCKI³ betrachtete das Tryptophan, wie man noch allgemein diese Säure nennt, als den Mutterstoff verschiedener tierischer Farbstoffe.

Die Reindarstellung des Tryptophans ist zuerst HOPKINS und COLE⁴ gelungen, und durch die Synthese des dl-Tryptophans von ELLINGER und FLAMAND⁵ ist die Natur dieser Substanz als Indolaminopropionsäure sichergestellt worden.

Das bei der Verdauung entstehende Tryptophan ist das in wässriger Lösung linksdrehende l-Tryptophan (HOPKINS und COLE). Razemisches dl-Tryptophan ist allerdings in einigen Fällen von ALLERS und NEUBERG auch bei der Verdauung erhalten worden; es ist aber vielleicht hierbei aus l-Tryptophan entstanden (ABDERHALDEN und BAUMANN)⁶, welch letzteres sehr leicht razemisiert wird. Tryptophananhydrid haben S. FRÄNKEL und Mitarbeiter nach anhaltender Trypsinverdauung von Eiweiß erhalten.

Das Tryptophan kristallisiert in seideglänzenden, rhombischen oder sechseckigen Blättchen. Es schmilzt nicht scharf, und der Schmelzpunkt liegt nach verschiedenen Angaben und je nach der Geschwindigkeit des Erwärmsens bei 252°, 273° und 289° C. Das Tryptophan ist in heißem Wasser leicht, in kaltem schwieriger und in Alkohol nur wenig löslich. Die Lösung des dl-Tryptophans hat einen schwach süßlichen, die des l-Tryptophans einen leicht bitteren Geschmack. Die Angaben über das optische Verhalten des Tryptophans differieren etwas, was nach ABDERHALDEN wahrscheinlich durch die Leichtigkeit, mit welcher es razemisiert, zu erklären ist. Nach ABDERHALDEN und BAUMANN⁷ ist bei 20° C in wässriger Lösung (α) D = -30,33°. HOPKINS und COLE gaben

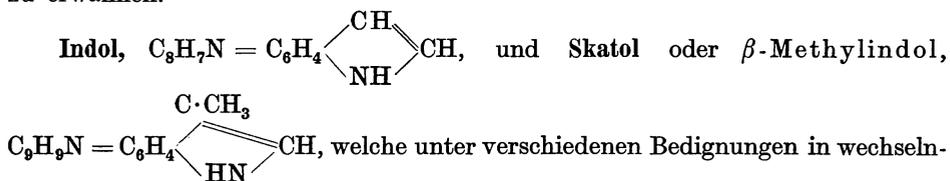
¹ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 35 u. 36. ² LEUCHS und BREWSTER ebenda 46; E. HAMMARSTEN, Meddel. fra Carlsberg Laborat. 11 (1916). W. TRAUBE und Mitarbeiter, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 56. ³ Über das Tryptophan (die Literatur) vgl. man: ABDERHALDEN, Bioch. Handlexikon 4, 9 u. 11. ⁴ Journ. of. Physiol. 27. ⁵ ELLINGER, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 37 u. 38, mit FLAMAND ebenda 40 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 55. ⁶ ALLERS, Bioch. Zeitschr. 6; NEUBERG ebenda 6; ABDERHALDEN und L. BAUMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 55 (Literatur über sp. Drehung des Tryptophans.) ⁷ l. c.

für die Drehung: $(\alpha) D = -33^{\circ}$ an. In Natronlauge $\frac{n}{1}$ oder $\frac{n}{2}$ wie auch in Salzsäure $\frac{n}{1}$ ist es rechtsdrehend.

Das Tryptophan liefert bei hinreichend starkem Erhitzen Indol und Skatol. Es gibt die Reaktion von ADAMKIEWICZ-HOPKINS¹ und eine rosarote Farbe bei Zusatz von Chlor- und Bromwasser (Tryptophanreaktion). Das Bromtryptophan löst sich leicht in Amylalkohol oder Essigester und durch Ausschütteln mit solchem kann die Reaktion verschärft werden. Bei Einwirkung von sehr schwach nitrithaltiger, konzentrierter Chlorwasserstoffsäure und einer Spur Formaldehyd gibt das Tryptophan eine violett gefärbte Lösung (VOISENETS Eiweißreaktion). Eine ähnliche Reaktion ist die von E. KOMM und E. BÖHRINGER² mit Chlorwasserstoffsäure von 15%, einer Spur Formaldehyd, konzentrierter Schwefelsäure und Erwärmen (charakteristische Blauviolett-färbung). Diese und andere Reaktionen hat man zur kolorimetrischen Bestimmung des Tryptophans in Proteinen und Nahrungsmitteln benützt³. Taucht man einen, in Salzsäure eingetauchten und mit Wasser abgespülten Fichtenspan in die konzentrierte Tryptophanlösung hinein, so nimmt er nach dem Trocknen eine Purpurfarbe an (Pyrrolreaktion). Die Schmelzpunkte des Benzolsulfotryptophans, des β -Naphthalinsulfo- und des Naphthylisozyanattryptophans sind nach ELLINGER und FLAMAND resp. 185° , 180° und 158° C. Von ABDERHALDEN und KEMPE⁴ sind mehrere Verbindungen des Tryptophans dargestellt worden. Unter diesen ist hier zu nennen das chlorwasserstoffsäure Tryptophanchlorid, weil es als Ausgangsmaterial für die Synthese der Tryptophanpolypeptide gedient hat. Bei der alkoholischen Gärung des Zuckers geht, wie EHRLICH gefunden hat, gleichzeitig anwesendes Tryptophan in Tryptophol über (vgl. Kapitel 3).

Bezüglich der etwas umständlichen Darstellung des Tryptophans wird auf die Originalabhandlungen von HOPKINS und COLE, von NEUBERG und von ABDERHALDEN und KEMPE hingewiesen⁵. Zur quantitativen Bestimmung sind, wie oben angeführt, mehrere kolorimetrische Methoden angegeben worden.

Das Tryptophan liefert, wie HOPKINS und COLE⁶ zeigten, bei anaerober Fäulnis Indolpropionsäure und bei aerober Fäulnis Indolessigsäure, Indol und Skatol. Unter diesen Fäulnisprodukten sind hier besonders Indol und Skatol zu erwähnen.



den Mengen aus den Proteinstoffen entstehen, kommen regelmäßig im Darmkanale des Menschen vor und gehen, wenigstens zum Teil, nach geschehener Oxydation zu Indoxyl resp. Skatoxyl als die entsprechenden Ätherschwefelsäuren, aber auch als Glukuronsäuren, in den Harn über.

Indol und Skatol kristallisieren in glänzenden Blättchen, deren Schmelzpunkte bei $+52$ bzw. 95° C liegen. Das Indol riecht eigentümlich exkrement-

¹ Bezüglich dieser Reaktion vgl. man ferner DAKIN, Journ. of biol. Chem. 2 (1907) und O. ROSENHEIM, Bioch. Journ. 1 (1906), zitiert nach DAKIN. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 124. ³ Vgl. O. FÜRTH und Mitarbeiter, Bioch. Zeitschr. 109, 122, 132 und 146; FASAL ebenda 44; HERZFELD ebenda 56. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 52 und Ber. d. d. chem. Gesellsch. 40. ⁵ HOPKINS und COLE, Journ. of Physiol. 27 u. 29; NEUBERG und POPOWSKY, Bioch. Zeitschr. 2; ABDERHALDEN und KEMPE l. c. ⁶ Journ. of Physiol. 29.

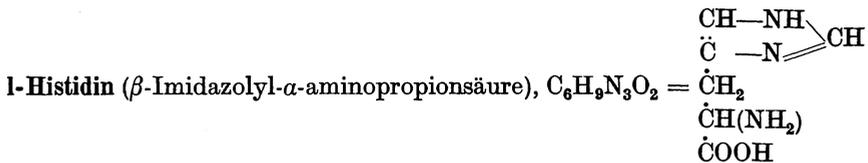
ähnlich, das Skatol hat einen intensiven fäkalen Geruch. Beide Stoffe sind mit Wasserdämpfen leicht flüchtig, das Skatol jedoch leichter als das Indol. Aus dem wässrigen Destillate können beide mit Äther ausgeschüttelt werden. In siedendem Wasser ist das Skatol bedeutend schwerlöslicher. Beide sind in Alkohol leicht löslich. Beide geben mit Pikrinsäure eine in roten Nadeln kristallisierende Verbindung. Wird ein Gemenge von den zwei Pikraten mit Ammoniak destilliert, so gehen die beiden Stoffe unzersetzt über; destilliert man dagegen mit Natronlauge, so wird das Indol zersetzt, das Skatol nicht. Die wässrige Lösung des Indols gibt mit rauchender Salpetersäure eine rote Flüssigkeit und dann einen roten Niederschlag von Nitrosoindolnitrat (NENCKI)¹. Man kann noch besser erst ein paar Tropfen Salpetersäure zufügen und dann tropfenweise eine zwei-prozentige Lösung von Kaliumnitrit zusetzen (SALKOWSKI)². Das Skatol gibt nicht diese Reaktion. Eine mit Salzsäure versetzte alkoholische Lösung von Indol färbt einen Fichtenspan kirschrot. Das Skatol gibt unter denselben Verhältnissen nicht diese Reaktion. Indol gibt mit Nitroprussidnatrium und Alkali eine tief rotviolette Farbe (LEGAL's Reaktion). Beim Ansäuern mit Salzsäure oder Essigsäure wird die Farbe rein blau. Skatol verhält sich anders. Die alkalische Lösung ist gelb und wird nach dem Ansäuern mit Essigsäure und Sieden violett. Mit ein paar Tropfen einer vierprozentigen Lösung von Formaldehyd und konzentrierter Schwefelsäure gibt Indol eine prachtvoll violette, Skatol dagegen eine gelbe oder braune Färbung (KONDO)³. Beim Erwärmen mit Schwefelsäure gibt Skatol eine prachtvoll purpurrote Färbung (CIAMICIAN und MAGNANINI)⁴. Nach SASAKI gibt Skatol in aldehydfreiem Methylalkohol, mit ferrisalzhaltiger konzentrierter Schwefelsäure unterschichtet, einen violettroten Ring an der Grenze beider Flüssigkeiten. Indol und Tryptophan sollen nicht die Reaktion geben. Über das Verhalten der beiden Stoffe zu dem EHRLICH'schen Reagenz, Dimethylaminobenzaldehyd, oder zu Zimtaldehyd und Vanillin hat DENIGÈS eingehende Untersuchungen gemacht. Vergleichende Untersuchungen über das Verhalten des Indols und Skatols zu aromatischen Aldehyden überhaupt sind von BLUMENTHAL⁵ ausgeführt worden.

Das Prinzip des Nachweises und der Trennung der beiden Stoffe ist Destillation bei Gegenwart von Essigsäure, Redestillation nach Zusatz von Alkali, Fällung des Destillates mit Pikrinsäure, Destillation der Pikratfällung mit Ammoniak, Ausschütteln mit Äther, Lösung des Rückstandes in sehr wenig absolutem Alkohol und nachfolgender Zusatz von Wasser, wobei das Skatol ausfällt und das Indol in Lösung bleibt⁶.

Skatosin, $C_{10}H_{16}N_2O_2$, ist eine erst von BAUM bei der Pankreasseltverdauung erhaltene, später von SWAIN weiter studierte Base, die beim Schmelzen mit Kaliumhydroxyd einen indol- oder skatolähnlichen Geruch entwickelt. Eine mit dem Skatosin vielleicht identische Substanz hat LANGSTEIN⁷ bei sehr anhaltender peptischer Verdauung von Bluteiweiß erhalten.

Aus einem, von ABDERHALDEN Oxytryptophan genannten, aus Kasein gewonnenen Produkt haben ABDERHALDEN und H. SICKEL⁸ durch weitere Reinigung in sehr kleiner Menge eine neue, schön kristallisierende Aminosäure von der Formel $C_{11}H_{14}N_2O_3$ erhalten. Die Säure soll wahrscheinlich die Konstitution eines β -Bz-oxy-Pr-dihydroindolyalanins haben.

¹ Ber. d. d. chem. Gesellschaft 8, S. 727 und ebenda S. 722 und 1517. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 8, S. 447. Bezüglich einiger neuen Reaktionen auf Indol und Skatol vgl. man STENSMA ebenda 47; SALKOWSKI, Bioch. Zeitschr. 97 und DENIGÈS, Compt. rend. soc. biol. 64. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 48. ⁴ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 21, S. 1928. ⁵ SASAKI, Bioch. Zeitschr. 23, 29; DENIGÈS, Compt. rend. soc. biol. 64; BLUMENTHAL, Bioch. Zeitschr. 19. ⁶ Über quantitative, kolorimetrische Indolbestimmung vgl. man EINHORN und HUEBNER, SALKOWSKI-Festschr., Berlin 1904; C. A. HERTER und FOSTER, Journ. of biol. Chem. 2, S. 267. ⁷ BAUM, HOFMEISTERS Beiträge 3; SWAIN ebenda; LANGSTEIN, vgl. HOFMEISTER, Über Bau und Gruppierung der Eiweißkörper, in Ergebnisse d. Physiol. 1, Abt. 1, 1902. ⁸ Zeitschr. f. physiol. Chem. 138.



Das Histidin wurde zuerst von KOSSEL als Spaltungsprodukt des Sturins entdeckt. Gleichzeitig wurde es von HEDIN unter den Spaltungsprodukten des Eiweißes bei Säurehydrolyse, ferner von KUTSCHER unter den Produkten der Trypsinverdauung und endlich auch von vielen anderen als Spaltungsprodukt verschiedener tierischer und pflanzlicher Proteine gefunden. In den Protaminen, mit Ausnahme von dem Sturin und den Perzinen kommt es nicht vor. Unter den Eiweißstoffen scheint das Globin (aus Pferdebluthämoglobin) besonders reich daran zu sein, indem nämlich ABDERHALDEN darin 10,96% Histidin fand. Auch in Keimpflanzen hat man es gefunden (SCHULZE)¹. Synthetisch ist es von PYMAN² nach verschiedenen Methoden dargestellt worden. Histidinanhydrid erhielten S. FRÄNKEL und Mitarbeiter nach langdauernder Trypsinverdauung von Kasein³.

Bei der anaeroben Fäulnis des Histidins werden nach ACKERMANN⁴ β -Imidazoläthylamin (Histamin) und Imidazolpropionsäure gebildet. Bei der Fäulnis durch Bakterien der Koli-Typhusgruppe kann das Histidin nach H. RAISTRICK⁵ in Urokaninsäure übergehen; im Darne gibt es Histamin (K. KOESSLER und M. HANKE).

Das Histidin ist eine, in Wasser leicht, in Alkohol wenig lösliche, alkalisch reagierende Substanz, die in nadel- und tafelförmigen, farblosen Kristallen auftritt. Es wird von Phosphorwolframsäure gefällt, ist aber im Überschuß des Fällungsmittels löslich (FRÄNKEL). Von Silbernitrat allein wird die wässrige Lösung nicht gefällt; bei vorsichtigem Zusatz von Ammoniak oder Barytwasser entsteht dagegen ein amorpher, in überschüssigem Ammoniak leicht löslicher Niederschlag. Von Quecksilberchlorid, aber noch besser von dem Sulfate in schwefelsaurer Lösung kann es gefällt und von Arginin und gewissen Aminosäuren getrennt werden (KOSSEL und PATTEN). Das Chlorhydrat kristallisiert in schönen tafelförmigen Kristallen (BAUER), löst sich ziemlich leicht in Wasser, ist aber unlöslich in Alkohol und Äther. Mit Salzsäure und Methylalkohol gibt es das kristallisierende, bei 196° C schmelzende Dichlorhydrat des Histidinmethylesters. Das Histidin ist linksdrehend, (α) D = —39,74°, seine Lösung in Salzsäure dagegen rechtsdrehend. Eine Histidinlösung gibt die Biuretreaktion (HERZOG) und das Histidin gibt nach dem Verfahren von E. FISCHER (vgl. unten, Xanthin), die WEIDELsche Reaktion (FRÄNKEL)⁶. Es gibt nicht die MILLONSche Reaktion. Durch Zusatz von Bromwasser in geeigneter Menge und Erwärmen kann man nach F. KNOOP⁷ eine rötliche und darauf dunkelweinrote Lösung erhalten, welche dann von dunklen, amorphen Partikelchen schmutzig trübe wird. Mit Diazobenzolsulfosäure in von Natriumkarbonat alkalischer Lösung gibt es eine schöne Diazoreaktion, die nach PAULY in der Verdünnung 1:20000 dunkel kirschrot und bei 1:100000 noch deutlich blaßrot ist (Tyrosin gibt eine recht ähnliche Reaktion). Bezüglich des Verhaltens sowohl des Histidins wie des Tyrosins zu dem Diazoreagenze vgl. man ferner die Arbeiten von K. INOUE, G. TOTANI und H. BRUNNSWIK. Auf der genannten Reaktion gegründete kolorimetrische

¹ KOSSEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22; HEDIN ebenda, KUTSCHER ebenda 25; KOSSEL und KUTSCHER ebenda 31; ABDERHALDEN ebenda 37; E. SCHULZE ebenda 24 u. 28. ² Zitiert nach chem. Zentralbl. 1911, 2, S. 760 und nach MALYS Jahresber. 46. ³ Fußnote 1, S. 101. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 65. ⁵ Bioch. Journ. 11. ⁶ KOSSEL und PATTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 38; M. BAUER ebenda 22; HERZOG ebenda 37; FRÄNKEL, Sitz.-Ber. d. Wien. Akad. 112, II. b. 1903 und HOFMEISTERS Beiträge 8. ⁷ HOFMEISTERS Beiträge 11.

Methoden zu quantitativer Histidinbestimmung haben M. WEISS und N. SSOBELEW und K. KOESSLER und M. HANKE¹ angegeben.

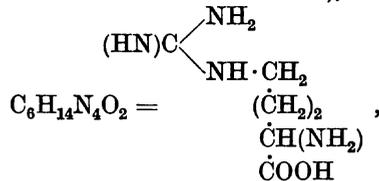
Mehrere Salze und Derivate des Histidins sind bekannt; über die jodierten Abkömmlinge des Histidins und Amidazols liegen Untersuchungen von H. PAULY² vor.

Durch Verfütterung von dl-Histidin an Kaninchen erhielten ABDERHALDEN und WEIL³ aus dem Harn das d-Histidin, welches kristallisiert, süß wie Rohrzucker schmeckt und die spezifische Drehung $(\alpha)_D = +40,15^\circ$ bei 20°C zeigte.

Histamin (β -Imidazoläthylamin), $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_3 = \text{HC} \begin{array}{l} \text{NH-CH} \\ \text{N} - \dot{\text{C}} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2 \end{array}$, welches aus dem Histidin bei Fäulnis, auch im Darne, entsteht, kommt in Muskeln, in vielen anderen tierischen Organen und im Pflanzenreiche, in Mutterkorn vor. Es ist giftig und wirkt erregend auf glatte Muskeln. Besonders stark wirkt es auf die Gebärmutter.

Das Histidin wird bisweilen mit den zwei folgenden Diaminosäuren, Arginin und Lysin, zu einer Gruppe, von KOSSEL Hexonbasen genannt, zusammengeführt.

d-Arginin (δ -Guanidino- α -Aminovaleriansäure),



welches zuerst von SCHULZE und STEIGER in etiolierten Lupinen- und Kürbiskeimlingen entdeckt wurde, ist später auch in anderen Keimpflanzen, in Knollen und Wurzeln gefunden worden. GULEWITSCH fand es in der Milz vom Rinde, TOTANI und KATSUYAMA fanden es in Stierhoden und D. ACKERMANN bei Wirbellosen. Von HEDIN als erstem wurde es als Spaltungsprodukt von Hornsubstanz, Leim und mehreren Eiweißstoffen und dann von KOSSEL und seinen Schülern als Spaltungsprodukt der Proteine überhaupt nachgewiesen. In größter Menge erhält man es aus den Protaminen; aber auch die Histone und einige pflanzliche Eiweißstoffe, Edestin und Eiweiß aus Kiefersamen und namentlich Exzelsin (14,14%), geben reichlich Arginin. Auch unter den Produkten der Trypsinverdauung kommt das Arginin vor (KOSSEL und KUTSCHER)⁴.

Beim Kochen mit Barytwasser wie auch durch Einwirkung von dem von KOSSEL und DAKIN⁵ entdeckten Enzyme Arginase spaltet sich das Arginin in Harnstoff und Ornithin.

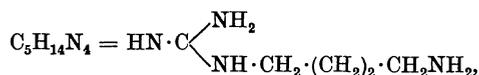
Von SCHULZE und WINTERSTEIN ist es synthetisch aus Ornithin (α - δ -Diaminovaleriansäure) und Zyanamid dargestellt worden, und SÖRENSEN und HÖYRUP⁶ haben dl-Arginin mit der Ornithursäure als Ausgangsmaterial dargestellt.

Das Arginin ist eine, in rosettenartigen Drusen von Tafeln oder dünnen Prismen kristallisierende, in Wasser leicht lösliche, alkalisch reagierende, in Alkohol fast unlösliche Substanz, welche mit mehreren Säuren und Metallsalzen kristallisierende Salze und Doppelsalze bildet. Die Lösung in angesäuertem Wasser wird von Phosphorwolframsäure gefällt. Unter den Salzen sind namentlich von Bedeutung das Kupfernitrat $(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2)_2 \cdot \text{Cu}(\text{NO}_3)_2 + 3 \text{H}_2\text{O}$, die Silbersalze

¹ INOUE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 83; BRUNNSWIK ebenda 127; TOTANI, Bioch. Journ. 9; WEISS und SSOBELEW, Bioch. Zeitschr. 58; KOESSLER und HANKE, Journ. of biol. Chem. 39, 43 u. 59. ² Ber. d. d. chem. Gesellsch. 43. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 77. ⁴ Die Literatur über das Vorkommen des Arginins findet man in ABDERHALDEN, Bioch. Handlexikon 4, 9 u. 11. ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 41 und DAKIN, Journ. of biol. Chem. 3. ⁶ SCHULZE und WINTERSTEIN, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 32 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 34; SÖRENSEN und HÖYRUP, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 43 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 76.

$C_6H_{14}N_4O_2 \cdot HNO_3 + AgNO_3$ (das leicht löslichere) und $C_6H_{14}N_4O_2 \cdot AgNO_3 + \frac{1}{2}H_2O$ (das schwerlöslichere Salz), die Verbindung mit Pikrolonsäure (STEUDEL)¹ und besonders die von KOSSEL und R. E. GROSS² dargestellte, zur Reindarstellung und quantitativen Bestimmung des Arginins sehr geeignete, kristallisierende, sehr schwer lösliche Verbindung mit Flaviansäure (1-Naphthol-2,4-dinitro-7-sulfonsäure). Das Arginin ist rechtsdrehend. Für das Arginin-Chlorid in wässriger Lösung bei genügendem Überschuß von Salzsäure fand GULEWITSCH³ bei 20° C (α) $D = +21,25^0$. Bei der Trypsinverdauung von Fibrin hat jedoch KUTSCHER razemisches Arginin erhalten. Wie KOSSEL und WEISS fanden, wird das Arginin oder richtiger das Ornithin besonders leicht innerhalb des Proteinmoleküls durch Alkalieinwirkung razemisiert. Das razemische Arginin kann seinerseits, wie RIESSER⁴ zeigte, durch Spaltung mittels Arginase, welche Spaltung asymmetrisch verläuft, das l-Arginin liefern. Bei bakterieller Zersetzung hat man aus Arginin, Ornithin Guanidin, Putreszin und δ -Aminovaleriansäure erhalten.

Agmatin (Guanidobutylamin),



hat KOSSEL das von ihm durch Säurehydrolyse von Heringssperma erhaltene, später von KUTSCHER und ENGELAND⁵ im Mutterkorn gefundene, dem Arginin entsprechende Amin genannt. KOSSEL hat es auch synthetisch aus Zyanamid und Tetramethyldiamin gewonnen und damit die oben angegebene Konstitution festgestellt. Das Agmatin gibt mehrere, von KOSSEL beschriebene, kristallisierende Salze. Es wird von Phosphorwolframsäure gefällt.

Bezüglich der Darstellung und Isolierung des Arginins und der anderen Hexonbasen aus Flüssigkeiten wie auch bezüglich ihrer quantitativen Bestimmung wird auf größere Handbücher oder: ABDERHALDEN, Die biologischen Arbeitsmethoden, Abt. I, Teil 7, hingewiesen.

d-Ornithin (α - δ -Diaminovaleriansäure), $C_5H_{12}N_2O_2 = \begin{array}{c} CH_2(NH_2) \\ | \\ \dot{C}H_2 \\ | \\ \dot{C}H(NH_2) \\ | \\ \dot{C}OOH \end{array}$, ist kein primäres

Spaltungsprodukt der Eiweißstoffe, entsteht aber aus Arginin beim Kochen mit Barytwasser. JAFFÉ⁶, welcher diese Substanz entdeckt hat, erhielt sie als Spaltungsprodukt des Dibenzoylornithins, der Ornithinsäure, welche in den Harn mit Benzoesäure gefütterter Hühner übergeht. Das Ornithin, welches von E. FISCHER und später von SÖRENSEN⁷ synthetisch dargestellt wurde, liefert, wie ELLINGER gezeigt hat, bei der Fäulnis Putreszin (Tetramethyldiamin) $C_4H_8(NH_2)_2$. Wie LOEWY und NEUBERG⁸ gezeigt haben, geht das Ornithin auch im Organismus des Zystinurikers unter Abspaltung von CO_2 in Putreszin über.

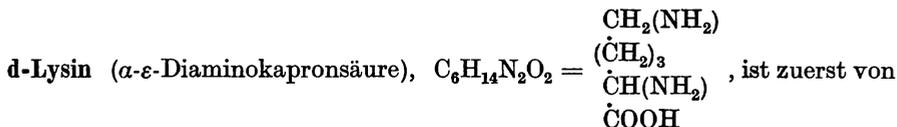
Das Ornithin ist eine nicht kristallisierende, in wässriger Lösung alkalisch reagierende Substanz, welche mehrere kristallisierende Salze gibt. Es wird von Phosphorwolframsäure und mehreren Metallsalzen, nicht aber von Silbernitrat und Barytwasser (Unterschied von Arginin) gefällt. Das salzsaure Ornithin ist rechtsdrehend, das synthetisch dargestellte ist inaktiv. Beim Schütteln mit Benzoylchlorid und Natronlauge geht es in Dibenzoylornithin (Ornithursäure) über. Durch Spaltung von künstlich dargestellter razemischer Ornithursäure hat SÖRENSEN gezeigt, daß die natürlich vorkommende Ornithursäure mit der rechtsdrehenden α - δ -Dibenzoyldiaminovaleriansäure identisch ist. Salze und Derivate des Ornithins haben besonders KOSSEL und Mitarbeiter⁹ beschrieben, und sie haben ebenfalls eine Methode zur Isolierung desselben aus Gemengen angegeben.

Putreszin (Tetramethyldiamin) $C_4H_{12}N_2 = NH_2(CH_2)_4NH_2$, ist, außer im Harn in einigen Fällen von Zystinurie, auch im Emmmenthalerkäse gefunden worden. Farblose Flüssig-

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 37 u. 44. ² Ebenda 135. ³ Ebenda 27. ⁴ KUTSCHER ebenda 28 u. 32; RIESSER ebenda 49. ⁵ KOSSEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 66 u. 68; ENGELAND und KUTSCHER, Zentralbl. f. Physiol. 24, S. 479. ⁶ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 10 u. 11. ⁷ FISCHER ebenda 34; SÖRENSEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 44. ⁸ ELLINGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 29; LOEWY und NEUBERG ebenda 43. ⁹ KOSSEL und FR. WEISS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 68.

keit von spermaähnlichem Geruch; in Wasser leicht löslich, schwer löslich in Äther. Das Chlorhydrat ist schwer löslich in Alkohol von 96%.

Diaminoessigsäure, $C_2H_6N_2O_3 = CH(NH_2)_2COOH$, ist von DRECHSEL¹ als Spaltungsprodukt des Kaseins beim Sieden mit Zinn und Salzsäure erhalten worden. Sie kristallisiert in Prismen und gibt eine in kaltem Wasser wenig lösliche, in Alkohol fast unlösliche Monobenzoylverbindung, die zur Isolierung der Säure benutzt werden kann.



DRECHSEL als Spaltungsprodukt des Kaseins entdeckt worden. Später hat er und seine Schüler wie auch KOSSEL und andere dasselbe als Spaltungsprodukt verschiedener Proteine gefunden. E. SCHULZE fand Lysin in Keimpflanzen von *Lupinus luteus*, WINTERSTEIN in reifem Käse. In größter Menge, 28,8%, hat man es aus einem Protamin, dem Zyprinin α , erhalten (KOSSEL und DAKIN)². In einem Prolamin, dem Zein, hat man es nicht nachweisen können und in zwei anderen, dem Gliadin (aus Weizen) und dem Hordein (aus Gerste), hat man nur sehr kleine Mengen davon gefunden.

Von E. FISCHER und WEIGERT³ ist das Lysin synthetisch dargestellt worden. Dieses Lysin war das racemische, während das aus Eiweiß erhaltene immer optisch aktiv, und zwar rechtsdrehend, ist. Die Drehung hängt von der Konzentration und dem Säuregrade ab; und für das Chlorhydrat in zwei- bis fünfprozentiger Lösung hat man $(\alpha) D = +14^\circ$ bis $15,5^\circ$ gefunden. Durch das Erhitzen mit Barythydrat wird es racemisiert. Bei der Fäulnis entsteht, wie ELLINGER gezeigt hat, aus dem Lysin Kadaverin (Pentamethylendiamin), $C_5H_{10}(NH_2)_2$, und dieselbe Base wird im Organismus des Zystinurikers aus dem Lysin unter CO_2 -Abspaltung gebildet (LOEWY und NEUBERG)⁴.

Das Lysin ist in Wasser leicht löslich, kristallisiert aber nicht. Die wässrige Lösung wird durch Phosphorwolframsäure, nicht aber von Silbernitrat und Barytwasser gefällt (Unterschied von Arginin und Histidin). Mit Salzsäure gibt es zwei Chlorhydrate und mit Platinchlorid ein durch Alkohol fällbares Chloroplatinat von der Zusammensetzung $C_6H_{14}N_2O_2 \cdot H_2PtCl_6 + C_2H_5OH$. Es gibt mit $AgNO_3$ zwei Silbersalze, eines von der Formel $AgNO_3 + C_4H_{14}N_2O_2$ und ein anderes von der Formel $AgNO_3 + C_6H_{14}N_2O_2 \cdot HNO_3$. Mit Benzoylchlorid und Alkali geht das Lysin in eine gepaarte Säure, die Lysursäure, $C_6H_{12}(C_7H_5O)_2N_2O_2$ (DRECHSEL), über, welche der Ornithursäure homolog ist und deren schwer lösliches saures Bariumsalz zur Abscheidung des Lysins benutzt werden kann⁵. Zur Erkennung des Lysins eignet sich auch gut das ziemlich schwer lösliche Pikrat, welches bei Zusatz von Natriumpikrat zu einer nicht zu verdünnten Lösung des Hydrochlorates sich ausscheidet.

Kadaverin (Pentamethylendiamin) $C_5H_{14}N_2 = NH_2(CH_2)_5NH_2$ hat dasselbe Vorkommen wie das Putreszin. Farblose, nach Sperma und Piperidin riechende Flüssigkeit, die in Wasser und Alkohol leicht, in Äther schwer löslich ist. Das Chlorhydrat ist leicht löslich in Alkohol. Wie das Putreszin wird es von Alkaloidreagenzien gefällt.

Der Übersicht halber werden hier zuletzt die in einigen, in den vorigen Tabellen nicht vorkommenden Proteinen gefundenen Mengen der drei Hexonbasen (in Gewichtsprozenten) tabellarisch zusammengestellt.

¹ Ber. d. Kgl. Sächs. Gesellsch. d. Wiss. 44. ² DRECHSEL, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1891 und Ber. d. d. chem. Gesellsch. 25; s. im übrigen ABDERHALDEN, Bioch. Handlexikon, Bd. 4, 9 u. 11. ³ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 35. ⁴ ELLINGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 29; LOEWY und NEUBERG ebenda 43. ⁵ DRECHSEL, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 28; vgl. auch WILLDENOW, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25.

	Arginin	Lysin	Histidin
Sturin ¹	58,2	12,0	12,9
Zyprinin (α) ⁴	4,9	28,8	0
Andere Protamine ¹	62,5—87,4	0	0
Histone ¹	14,36—15,52	7,7—8,3	1,21—2,34
Syntonin (aus Fleisch) ²	5,06	3,26	2,66
Heterosyntonose ²	8,53	3,08—7,03	0,37—1,12
Protosyntonose ²	4,55	3,08	3,35
Eiweiß aus Kiefersamen ³	10,9—11,3	0,25—0,79	0,62—0,78
Glutenkasein ¹	4,4	2,15	1,16
Glutenproteine ¹	2,75—3,13	0,0	0,43—1,53

¹ KOSSEL und KUTSCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 31. ² HART ebenda 33. ³ SCHULZE und WINTERSTEIN ebenda 33; vgl. auch KOSSEL, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 34, S. 3236. ⁴ KOSSEL und DAKIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 49.

Unter den als Hydrolyseprodukten der Eiweißstoffe gefundenen Oxydi-aminosäuren sind folgende zu nennen.

Oxydiaminosebazinsäure (?), $C_{10}H_{20}N_2O_5$, hat WOHLGEMUTH¹ aus einem Nukleo-protoid der Leber als Kupfersalz isoliert. Die freie Säure wurde in kleinen weißen Plättchen erhalten. Sie war schwer löslich in heißem Wasser, unlöslich in kaltem und in Alkohol. In Salzsäure gelöst war sie optisch inaktiv. Die schön kristallisierende Phenylzyanatverbindung hatte den Schmelzpunkt 206° C.

Dioxydiaminokorksäure, $C_8H_{16}N_2O_6$, hat SKRAUP² bei der Hydrolyse des Kaseins mit Salzsäure erhalten. Das Kupfersalz kristallisiert als dunkelblauviolette Rosetten, die aus langen, unregelmäßigen, rechteckigen Platten zusammengesetzt sind. Es ist in kaltem Wasser recht leicht löslich. Die freie Säure kristallisierte in farrenkrautähnlichen Gebilden. Außer dieser Säure erhielt SKRAUP zwei andere Säuren, die er als Kaseinsäure, $C_9H_{16}N_2O_7$, und Kaseinsäure, $C_{12}H_{24}N_2O_5$, bezeichnet hat. Die Kaseinsäure kristallisiert, schmilzt bei 190—191° C, ist dreibasisch und wahrscheinlich eine Oxydiaminosaure. Die Kaseinsäure ist zweibasisch und kommt in zwei Modifikationen vor. Die eine, die bei 228° schmilzt, war schwach rechtsdrehend; die andere, bei 245° C schmelzende Modifikation war optisch inaktiv. Beide kristallisieren, die inaktive jedoch in weniger gut ausgebildeten Formen. Die Kaseinsäure scheint ebenfalls eine Oxydiaminosaure zu sein.

Diaminotrioxydodekansäure, $C_{12}H_{26}N_2O_6$, ist eine von E. FISHER und ABDERHALDEN³ durch Hydrolyse des Kaseins gewonnene Säure, welche der Kaseinsäure von SKRAUP nahe zu stehen scheint, von ihr jedoch in optischer Hinsicht sich unterscheidet. Die Säure ist nämlich schwach linksdrehend, (α) D ungefähr = -9°. Die Säure kristallisiert in Blättchen, die zu Rosetten oder kugligen Aggregaten verwachsen sind. Sie schmeckt schwach bitter, gibt ein kristallisierendes, in starker Salzsäure schwer lösliches Chlorhydrat und ein kristallisierendes Kupfersalz.

II. Zusammengesetzte Proteine (Proteide).

Als zusammengesetzte Proteine oder, mit dem von HOPPE-SEYLER eingeführten Namen, Proteide werden hier Stoffe bezeichnet, welche als organische Spaltungsprodukte einerseits Eiweißstoffe (mit deren Zerfallsprodukten) und andererseits irgendwelche andere, nicht eiweißartige Stoffe, Kohlehydrate, Nukleinsäuren oder Farbstoffe liefern.

In neuerer Zeit hat man es wahrscheinlich machen wollen, daß die sog. Proteide nichts anderes als salzartige Verbindungen zwischen Eiweiß und anderen Stoffen sind. Dies gilt zwar für die Verbindungen von Nukleinsäuren mit Protaminen und Histonen; aber sonst fehlen noch eindeutige Beweise für eine solche Annahme. Dementsprechend wird hier der Gruppenname Proteide bis auf weiteres beibehalten.

¹ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 37 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 44. ² Ebenda 42. ³ Ebenda 42.

Die bisher bekannten Proteide können auf drei Hauptgruppen verteilt werden, nämlich: Glykoproteide, Nukleoproteide und Chromoproteide. Von diesen dürften die letztgenannten (Hämoglobin und Hämocyjanin) am passendsten in einem folgenden Kapitel (Kapitel 5 über das Blut) abgehandelt werden.

A. Glykoproteide.

Als Glykoproteide bezeichnet man diejenigen Proteide, welche bei ihrer Zersetzung als nicht eiweißartige Komponenten Kohlehydrate oder Derivate von solchen, aber keine Purinkörper liefern. Die Glykoproteide sind teils phosphorfrei (Muzinsubstanzen, Chondroproteide und Hyalogene), teils phosphorhaltig (Phosphoglykoproteide).

Die phosphorfreien Glykoproteide können je nach der Natur des abspaltbaren Kohlehydratpaarlings auf zwei Hauptgruppen verteilt werden, nämlich Muzinsubstanzen und Chondroproteide. Die ersteren liefern bei hydrolytischer Spaltung zuletzt einen Aminozucker, das Glukosamin, welches in einigen als eine gepaarte Schwefelsäure, Mukoitschwefelsäure, und in anderen in anderer Weise an dem Eiweiß gebunden in dem Glykoproteidmoleküle enthalten ist. In den Chondroproteiden dagegen ist der mit Eiweiß verbundene Paarling eine Chondroitinschwefelsäure, die einen anderen Aminozucker, das Chondrosamin, enthält (LEVENE und J. LÓPEZ-SUÁREZ)¹. Diese Aminozucker und gepaarten Säuren sollen in den Kapiteln 3 und 10 näher besprochen werden.

1. Muzinsubstanzen.

Den einfachen Proteinen gegenüber sind die Muzinsubstanzen ärmer an Stickstoff und in der Regel auch nicht unbedeutend ärmer an Kohlenstoff. Der Kohlehydratkomplex ist in den Mukoiden und ein paar Muzinen Mukoitschwefelsäure. Sonst ist er, wie die Untersuchungen von FR. MÜLLER² und seinen Schülern, vor allem aber von SCHMIEDEBERG gezeigt haben, anderer Art. Nach SCHMIEDEBERG kommt er in den Muzinen als ein Hyaloidin vor, welches als Hydrolyseprodukte 2 Glukosamin-, 2 Hexose- und 1 Essigsäuremolekül liefert und mit dem Eiweiß fest verbunden ist. Die Muzinsubstanzen können untereinander sehr verschiedenartig sein, und dementsprechend unterscheidet man auch zwei Gruppen, die echten Muzine und die Mukoide.

Die echten Muzine sind dadurch charakterisiert, daß ihre natürlichen oder mit einer Spur Alkali dargestellten Lösungen schleimig fadenziehend sind und mit Essigsäure einen, in einem Überschusse der Säure unlöslichen oder jedenfalls sehr schwer löslichen Niederschlag geben. Die Mukoide zeigen entweder diese physikalische Beschaffenheit nicht oder sie haben andere Löslichkeits- und Fällbarkeitsverhältnisse. Wie es Übergangsstufen zwischen verschiedenen Eiweißstoffen gibt, so gibt es auch solche zwischen echten Muzinen und Mukoiden, und eine scharfe Grenze zwischen diesen zwei Gruppen läßt sich nicht ziehen.

Ebensowenig läßt sich gegenwärtig eine scharfe Grenze zwischen eigentlichen Eiweißstoffen und Muzinen bzw. Mukoiden ziehen, seitdem man aus mehreren Eiweißstoffen Kohlehydratkomplexe abgespaltet hat, und da man aus Eierklar sog. genuine Eiweißstoffe isoliert hat, die auch Glukosamin liefern können. Die sehr schwankenden Mengen Glukosamin, die man aus dem kristallisierten Ovalbumin in verschiedenen Fällen erhalten hat, machen es jedoch zweifelhaft, ob es sich nicht hier um beigemengte Glykoproteide gehandelt hat (vgl. S. 66, 67).

Echte Muzine werden von den großen Schleimdrüsen, von gewissen sog. Schleimhäuten wie auch von der Haut der Schnecken und anderer Tiere

¹ Journ. of biol. Chem. 36. ² Vgl. FR. MÜLLER, Zeitschr. f. Biol. 42, wo man auch die einschlägige Literatur findet, ferner LANGSTEIN, Die Bildung von Kohlehydraten aus Eiweiß. Ergebnisse d. Physiol. 1, Abt. 1 und O. SCHMIEDEBERG, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 87.

abgesondert. Echtes Muzin kommt auch neben Mukoid in dem Nabelstrange vor. Bisweilen, wie bei Schnecken und in der Hülle der Eier von Frosch (GIACOSA) und Barsch (HAMMARSTEN)¹, findet sich eine Muttersubstanz des Muzins, ein Muzinogen, welches von Alkalien in Muzin übergeführt werden kann. Mukoide Substanzen sind dagegen beispielsweise in Ovarialzysten, in der Kornea, dem Glaskörper, dem Hühnereiweiß (Ovomukoid) und in gewissen Aszitesflüssigkeiten gefunden worden. Das sog. Sehnenmuzin, welches nach Untersuchungen von LEVENE, CUTTER und GIES² Chondroitinschwefelsäure oder eine verwandte Substanz enthält, kann nicht zu den Muzinen, sondern muß wie das Chondromukoid und das Osseomukoid zu den Chondroproteiden gerechnet werden. Da die Muzinfrage noch nicht hinreichend studiert ist, können gegenwärtig keine ganz sicheren Angaben über das Vorkommen der Muzine und der Mukoide gemacht werden, und zwar um so weniger, als unzweifelhaft in gewissen Fällen nicht muzinartige Substanzen als Muzine beschrieben worden sind.

Echte Muzine. Bisher sind nur wenige Muzine in, wie es scheint, annähernd reinem, durch die verwendeten Reagenzien nicht verändertem Zustand erhalten worden. Die Elementaranalysen dieser Muzine haben folgende Zahlen gegeben:

	C	H	N	S
Schleimhautmuzin (der Luftwege) . . .	48,26	6,91	10,7	1,4 (FR. MÜLLER) ³
Submaxillarismuzin	48,84	6,80	12,32	0,84 (HAMMARSTEN) ³
Schneckenmuzin	50,32	6,84	13,65	1,75 (HAMMARSTEN) ³
Synoviamuzin	51,05	6,53	13,01	1,34 (V. HOLST) ⁴

Aus dem Schleimhautmuzin erhielt MÜLLER 35% und aus dem Submaxillarismuzin 23,5% Glukosamin.

Beim Sieden mit verdünnten Mineralsäuren erhält man aus dem Muzin Azidalbuminat und albumoseähnliche Stoffe nebst reduzierender Substanz, die indessen nicht freies Glukosamin sein soll (STEUDEL, SCHMIEDEBERG)⁵. Durch Einwirkung von stärkeren Säuren auf Muzine oder Mukoide (OTORI)⁶ hat man mehrere Spaltungsprodukte der Eiweißstoffe, wie Leuzin, Tyrosin, Glykokoll, Glutaminsäure, Oxalsäure, Guanidin, Arginin, Lysin und Huminsubstanzen, und ferner Spaltungsprodukte der Kohlehydratgruppe, wie Lävulinsäure, erhalten. Von sehr verdünnten Alkalien, wie von Kalkwasser, werden gewisse Muzine, wie das Submaxillarismuzin, leicht, andere wiederum, wie das sog. Sehnenmuzin, nicht verändert. Läßt man stärkere Alkalilauge einwirken, so erhält man aus dem Submaxillarismuzin Alkalialbuminat, albumose- oder peptonähnliche Stoffe und eine oder mehrere stark reduzierende und sauer reagierende Substanzen.

Bei der peptischen Verdauung entstehen Albumosen und peptonähnliche Stoffe, die noch die Kohlehydratgruppe enthalten. Bei der tryptischen Verdauung werden auch einfachere Spaltungsprodukte wie Leuzin, Tyrosin und Tryptophan gebildet (POSNER und GIES)⁷. Das Glukosamin wird, soweit bekannt, nicht durch proteolytische Enzyme, sondern erst bei mehr tiefgreifender Hydrolyse durch Säuren abgespaltet.

In der einen oder anderen Hinsicht können die verschiedenen Muzine etwas verschieden sich verhalten. So sind z. B. Schnecken- und Sputummuzin in verdünnter Salzsäure von 1—2% unlöslich, während die Muzine der Submaxillarisdrüse und des Nabelstranges darin löslich sind. Das eine Muzin wird von Essigsäure flockig, das andere dagegen als mehr oder weniger faserige, zähe Massen gefällt. Abgesehen hiervon sind sämtlichen Muzinen jedoch gewisse Reaktionen gemeinsam.

¹ GIACOSA, Zeitschr. f. physiol. Chem. 7; HAMMARSTEN, PFLÜGERS Arch. 36 und Skand. Arch. f. Physiol. 17. ² LEVENE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 31; CUTTER und GIES, Amer. Journ. of Physiol. 6. ³ FR. MÜLLER, Zeitschr. f. Biol. 42; HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 12 und PFLÜGERS Arch. 36. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 43. ⁵ SCHMIEDEBERG, l. c.; STEUDEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 34. ⁶ Ebenda 42 u. 43. ⁷ Amer. Journ. of Physiol. 11.

In trockenem Zustande stellt das Muzin ein weißes oder gelblich-graues Pulver dar. Feucht dagegen erhält man es als Flöckchen oder gelblich-weiße, zähe Klumpen oder Massen. Die Muzine reagieren sauer. Sie geben die Farbenreaktionen der Eiweißstoffe. In Wasser sind sie nicht löslich, können aber mit Wasser und möglichst wenig Alkali neutral reagierende Lösungen geben. Eine solche Lösung gerinnt nicht beim Sieden; bei Zimmertemperatur gibt sie mit Essigsäure einen im Überschusse des Fällungsmittels fast unlöslichen Niederschlag. Setzt man einer Muzinlösung 5—10% NaCl zu, so kann sie dann mit Essigsäure vorsichtig angesäuert werden, ohne einen Niederschlag zu geben. Eine solche, angesäuerte Lösung wird von Gerbsäure reichlich gefällt; mit Ferrozyankalium gibt sie keinen Niederschlag, kann aber bei genügender Konzentration davon dickflüssig oder zähe werden. Eine neutrale Lösung von Muzinalkali wird von Alkohol bei Gegenwart von Neutralsalz gefällt; sie gibt auch mit mehreren Metallsalzen Niederschläge. Wird das Muzin mit verdünnter Salzsäure von etwa 2% im Wasserbade erwärmt, so wird die Flüssigkeit allmählich gelbbraun oder schwarzbraun und reduziert dann Kupferoxydhydrat in alkalischer Flüssigkeit.

Das in größeren Mengen am leichtesten zu erhaltende Muzin, das Submaxillarmuzin, kann man nach einem von HAMMARSTEN angegebenen Verfahren, welches auf der Löslichkeit dieses Muzins in sehr verdünnter Chlorwasserstoffsäure und Fällbarkeit durch Verdünnung mit Wasser basiert, leicht darstellen. Dasselbe Verfahren ist auch für die Darstellung des Muzins des Nabelstranges brauchbar. Sonst werden die Muzine gewöhnlich durch Ausfällung mit Essigsäure dargestellt, wobei Verunreinigung mit Nukleoalbuminsubstanzen nicht zu vermeiden sind. Für die Darstellung des Sputummuzins war ein sehr umständliches Verfahren notwendig (FR. MÜLLER).

Mukoide oder Muzinoide. Zu dieser Gruppe muß man bis auf weiteres alle diejenigen phosphorfreen Glykoproteide rechnen, die weder echte Muzine noch Chondroproteide sind, wenn sie auch untereinander ein so verschiedenartiges Verhalten zeigen, daß man recht wohl mehrere Untergruppen von Mukoiden unterscheiden könnte. Zu den Mukoiden gehören z. B. das Pseudomuzin und das diesem verwandte Kolloid, das Ovomukoid und andere Stoffe, die ihrer Verschiedenartigkeit wegen am besten je für sich gesondert in den betreffenden Kapiteln abgehandelt werden.

Hyalogene. Mit diesem Namen hat KRUKENBERG¹ eine Menge verschiedenartiger Stoffe bezeichnet, welche durch folgendes charakterisiert sein sollen. Durch Einwirkung von Alkalien sollen sie — unter Abspaltung von Schwefel und etwas Stickstoff — in lösliche, von ihm Hyaline genannte, stickstoffhaltige Produkte sich umsetzen, welche bei weiterer Zersetzung reine Kohlehydrate liefern sollen. Diese Hyaline dürften dem Hyaloidin von SCHMIEDEBERG entsprechen oder diesem Stoffe jedenfalls sehr nahe stehen. Innerhalb dieser Gruppe können also sehr verschiedenartige Substanzen Platz finden, wie das Neossin² in den eßbaren chinesischen Schwalbennestern, die Membranine³ der DESCEMETSchen Haut und des Linsenkapsels, das Spirographin⁴ in den Spirographishüllen, das Hyalin⁵ der Echinkokusblasen und das Onuphin⁶ in den Wohnröhren von Onuphis tubicola. Zu den Hyalogenen können auch das sog. Muzin der Holothurien⁷, das Chondrosin⁸ der Gallertschwämme u. a. gerechnet werden.

2. Chondroproteide.

Hierunter versteht man solche Glykoproteide, die als nicht eiweißartige Komponenten eine kohlehydrathaltige Ätherschwefelsäure, die Chondroitinschwefelsäure, liefern. Als Repräsentant dieser Gruppe ist in erster Linie zu nennen das im Knorpel vorkommende Chondromukoid. Zu derselben

¹ Verhandl. d. physik.-med. Gesellsch. zu Würzburg 1883 und Zeitschr. f. Biol. 22.
² KRUKENBERG, Zeitschr. f. Biol. 22; H. ZELLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 86. ³ C. TH. MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18. ⁴ KRUKENBERG, Würzburg. Verhandl. 1883 und Zeitschr. f. Biol. 22. ⁵ LÜCKE, VIRCHOWS Arch. 19 und KRUKENBERG, Vergleich. physiol. Stud. Reih. 1 u. 2, 1881; vgl. auch SCHMIEDEBERG in MALYS Jahresb. 46. ⁶ SCHMIEDEBERG, Mitt. a. d. zool. Stat. zu Neapel. 3. 1882. Zit. nach HOPPE-SEYLER, Handb., 6. Aufl., S. 153.
⁷ HILGER, PFLÜGERS Arch. 3. ⁸ KRUKENBERG, Zeitschr. f. Biol. 22.

Gruppe hat man auch gerechnet die Mukoide aus Sehnen, Aorta und Sclerotica und ferner auch das unter pathologischen Verhältnissen auftretende Amyloid. Wegen der eiweißfällenden Fähigkeit der Chondroitinschwefelsäure können auch unter Umständen aus dem Harn Verbindungen von dieser Säure mit Eiweiß, die ebenfalls als Chondroproteide aufzufassen sind, ausgefällt werden.

Das Chondromukoid, das sog. Sehnenmuzin und das Osseomukoid haben ihr größtes Interesse als Bestandteile des Knorpels, des Bindegewebes und der Knochen, und aus dem Grunde sollen sowohl diese Stoffe wie ihr Spaltungsprodukt, die Chondroitinschwefelsäure (und die Mukoitinschwefelsäure) in einem folgenden Kapitel (10) abgehandelt werden. Dagegen dürfte das Amyloid, welches von einigen als ein Proteid, von anderen als ein besonderer Eiweißstoff aufgefaßt worden ist, hier vielleicht seinen Platz finden können.

Amyloid hat VIRCHOW eine unter pathologischen Verhältnissen in inneren Organen, wie Milz, Leber und Nieren als Infiltrationen und auf serösen Membranen als konzentrisch geschichtete Körnchen auftretende Proteinsubstanz genannt. Vielleicht kommt es auch als Bestandteil einiger Prostatasteine vor. Das in der Arterienwandung physiologisch vorkommende Chondroproteid ist allerdings, wie KRAWKOW zeigte, der echten Amyloidsubstanz verwandt, aber nach NEUBERG¹ mit ihr nicht identisch.

HANSSEN hat das aus den sog. „Sagokörnchen“ der Amyloidmilz mechanisch isolierte intakte Amyloid untersucht und in demselben keine gepaarte Schwefelsäure nachweisen können. Nach seinen Untersuchungen würde also das wahre Amyloid kein Chondroproteid sein. MAYEDA² hat ebenfalls eine von Chondroitinschwefelsäure freie Amyloidsubstanz dargestellt und auch die von H. EPPINGER³ untersuchte Substanz, welche histologisch die Eigenschaften des Amyloids zeigte, war nach ihm wahrscheinlich ein Eiweißkörper, der auffallenderweise schwefelfrei sein sollte. Sie war auch frei von Kohlehydrat. Auf der anderen Seite hat aber HANSSEN die amyloiden Organe (Leber und Milz) bedeutend reicher an abspaltbarer Schwefelsäure als die normalen gefunden, und es ist also nicht ausgeschlossen, daß die Amyloidbildung Hand in Hand mit der Bildung eines Chondroproteides geht.

Die von KRAWKOW und NEUBERG dargestellten und analysierten Amyloidpräparate hatten ziemlich dieselbe Zusammenstellung: C 49,0—50,1 H 7—7,2, N 14—14,1 und S 1,8—2,8%. Das Aortaamyloid von Mensch und Pferd enthielt bzw. C 49,6 und 50,5, H 7,2, N 14,4 und 13,8, S 2,3 und 2,5%. Da man indessen keine genügenden Kriterien für die Reinheit des analysierten Amyloids hat, sind diese Zahlen von zweifelhaftem Wert.

Das Amyloid spaltet sich, älteren Untersuchungen zufolge, durch Alkaliwirkung in Eiweiß und Chondroitinschwefelsäure und sollte dementsprechend nach KRAWKOW eine feste, vielleicht esterartige Verbindung von dieser Säure mit Eiweiß sein. Dieses Eiweiß sollte nach den Untersuchungen NEUBERGS basischer Natur und am meisten den Histonen vergleichbar sein. Mit dieser Angabe stimmen indessen nicht die Untersuchungen von MAYEDA, denn das von ihm dargestellte „Amyloidprotein“ verhielt sich nicht wie ein Histon. Sein Gehalt an Hexonbasen war nicht größer als derjenige der Proteinstoffe des normalen Organes, und dieses Amyloidprotein lieferte kein Histosepton. Die von EPPINGER untersuchte Substanz war dagegen reich an Diaminosäuren und hatte einen ziemlich basischen Charakter. Allem Anscheine nach haben die verschiedenen Forscher mit verschiedenartigen Substanzen gearbeitet; und es ist wohl möglich, daß in den amyloiddegenerierten Organen teils Chondroproteide und teils Amyloidproteine vorkommen können, welche beide die Farbenreaktionen geben.

¹ KRAWKOW, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 40, wo man auch die ältere Literatur findet; NEUBERG, Verh. d. d. path. Gesellsch. 1904. ² HANSSEN, Bioch. Zeitschr. 13; MAYEDA, Zeitschr. f. physiol. Chem. 58. ³ Bioch. Zeitschr. 127.

Das Amyloid ist eine amorphe, weiße, in Wasser, Alkohol, Äther, verdünnter Salzsäure und Essigsäure unlösliche Substanz. Von konzentrierter Salzsäure oder Alkalilauge wird das Amyloid gelöst und gleichzeitig zersetzt. Beim Sieden mit verdünnter Salzsäure liefern einige Amyloide Schwefelsäure und reduzierende Substanz, andere dagegen nicht. Vom Magensaft wird es nach KRAWKOW, in Übereinstimmung mit den meisten älteren Angaben, nicht gelöst. Es wird aber dabei derart verändert, daß es in verdünntem Ammoniak löslich wird, während das genuine, typische Amyloid darin unlöslich ist. Nach NEUBERG wird dagegen das Amyloid (der Leber) sowohl von Pepsin wie von Trypsin verdaut, wenn auch langsamer als Fibrin, und es wird auch bei der Autolyse zerlegt, so daß eine Resorption im Leben wohl denkbar ist. Das von HANSEN untersuchte Amyloid der Sagomilz zeigte gegen Magensaft das von KRAWKOW angegebene Verhalten, und sowohl das Trypsin wie monatelange Autolyse waren ohne Einwirkung auf dasselbe. Das Amyloid MAYEDAS wurde allmählich von Magensaft gelöst. Das Amyloid gibt die Xanthoproteinsäurereaktion und die Reaktionen von MILLON und ADAMKIEWICZ-HOPKINS. Eine wichtige Eigenschaft des Amyloids ist sein Verhalten gewissen Farbenreaktionen gegenüber. Es wird also von Jod rotbraun oder schmutzig violett, von Jod und Schwefelsäure violett oder blau, von Jodmethylanilin rot — besonders nach Zusatz von Essigsäure — und von Anilingrün rot gefärbt. Von diesen Farbenreaktionen sind diejenigen mit Anilinfarbstoffen die wichtigsten. Die Reaktion mit Jod tritt weniger konstant auf und ist sehr von der physikalischen Beschaffenheit des Amyloids abhängig. Die Farbenreaktionen hängen angeblich von dem Chondroitinschwefelsäurekomponenten ab, was jedoch mit dem Verhalten des intakten Amyloids der Sagomilz (HANSEN) und des Amyloidproteins MAYEDAS nicht stimmt.

Bezüglich der Darstellung des Amyloids wird auf die oben zitierten Arbeiten hingewiesen. Die Amyloidfrage ist aber, wie man aus dem Obigen ersieht, sehr verwickelt und unklar.

Phosphoglykoproteide. Diese Gruppe umfaßt die phosphorhaltigen Glykoproteide. Diese liefern als Spaltungsprodukte keine Purinbasen (Nukleinbasen). Sie sind also keine Nukleoproteide und dürfen dementsprechend nicht mit ihnen verwechselt werden. Bei der Pepsinverdauung können sie wie die Nukleoalbumine ein Pseudonuklein liefern, unterscheiden sich aber von den Nukleoalbuminen dadurch, daß sie beim Sieden mit verdünnter Säure eine reduzierende Substanz geben. Von den Nukleoproteiden, welche ebenfalls reduzierendes Kohlehydrat liefern, unterscheiden sie sich dadurch, daß sie, wie oben bemerkt, keine Purinbasen liefern.

Es sind bisher nur zwei phosphorhaltige Glykoproteide bekannt; in erster Linie das in Karpfeneiern vorkommende, von WALTER¹ näher studierte Ichthulin, welches eine Zeitlang als ein Vitellin aufgefaßt wurde. Aus dem Pseudonuklein des Ichthulins stellte WALTER eine reduzierende Substanz dar, die mit Phenylhydrazin eine gut kristallisierende Verbindung gab (s. im übrigen Kap. 13).

Ein anderes Phosphoglykoprotein ist das von HAMMARSTEN² aus der Eiweißdrüse von *Helix Pomatia* isolierte Helicoprotein. Es hat die Zusammensetzung C 46,99; H 6,78; N 6,08; S 0,62; P 0,47%. Durch Alkalieinwirkung kann ein gummiähnliches, linksdrehendes Kohlehydrat, tierisches Sinistrin, abgespalten werden. Beim Sieden mit einer Säure liefert es eine rechtsdrehende reduzierende Substanz.

Zu dieser Gruppe gehört wahrscheinlich auch ein von SCHULZ und DITTHORN³ in der Eiweißdrüse des Frosches gefundenes Protein, welches nicht Glukosamin, sondern Galaktosamin gab.

B. Nukleoproteide.

Mit dem Namen Nukleoproteide bezeichnet man diejenigen zusammengesetzten Proteine, welche als nächste Spaltungsprodukte Eiweiß und Nukleinsäure liefern.

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 15. ² HAMMARSTEN, PFLÜGERS Arch. 36. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 29.

Die Nukleoproteide scheinen in dem Tierkörper weit verbreitet zu sein. Sie kommen hauptsächlich in den Zellkernen als Salze von Nukleinsäure und Histon oder Protamin, aber auch in unbekannter Form in dem Protoplasma der Zellen vor. Durch den Zerfall der Zellen können sie in die tierischen Flüssigkeiten übergehen, und man hat auch Nukleoproteide in dem Blutserum und anderen Flüssigkeiten gefunden.

Die Nukleoproteide hat man aufgefaßt als Verbindungen von Eiweiß mit einer Seitengruppe, welche von KOSSEL als prosthetische Gruppe bezeichnet wird. Diese Seitenkette, welche den Phosphor enthält, kann durch Alkaliwirkung als Nukleinsäure abgespalten werden. Das Eiweiß kann verschiedener Art sein. Es ist in einigen Fällen Histon, und zu den Nukleoproteiden rechnet man auch die Verbindungen zwischen Nukleinsäure und Protaminen. Die Verbindung zwischen Protamin resp. Histon und Nukleinsäure ist von salzartiger Natur und möglicherweise anderer Art als die Verbindung zwischen Eiweiß und Nukleinsäure in den anderen Nukleoproteiden. Die hier folgenden Angaben über Nukleoproteide beziehen sich auch nur auf die nicht aus Protamin oder Histon, sondern aus anderem Eiweiß und Nukleinsäure bestehenden Nukleoproteide. Diese letzteren können indessen nicht nur durch Verschiedenheiten der Eiweißkomponenten, sondern auch durch solche der Nukleinsäuren untereinander verschiedenartig sein. Es gibt nämlich verschiedene Nukleinsäuren, von denen z. B. einige eine Pentose, andere dagegen ein Hexakohlehydrat enthalten. Auch bezüglich des Gehaltes an Purin- und Pyrimidinbasen (s. unten) sind die Nukleinsäuren untereinander verschiedenartig.

Die nativen Nukleoproteide haben einen wechselnden, meistens nicht sehr hohen Gehalt an Phosphor, welcher in den meisten, bisher untersuchten Nukleoproteiden zwischen 0,5 und 1,6% schwankte. Sie enthalten auch regelmäßig Eisen, und bei Oktopoden hat HENZE¹ ein kupferhaltiges aber eisenfreies Nukleoproteid mit 0,96% Kupfer beobachtet. Die Nukleoproteide verhalten sich wie schwache Säuren, die meistens sehr viel Eiweiß im Moleküle enthalten. Sie geben deshalb die gewöhnlichen Eiweißreaktionen und stehen hierdurch in ihrem Verhalten den Eiweißstoffen nahe. Sie scheinen Verbindungen von wechselnden Mengen Eiweiß mit Nukleinsäuren zu sein. Sämtliche Nukleoproteide sind in Wasser nicht lösliche Stoffe, deren Verbindungen mit Alkali in Wasser löslich sind. Aus einer solchen Lösung kann das Proteid mit Essigsäure ausgefällt werden, und der Niederschlag löst sich nur mehr oder weniger schwer, in gewissen Fällen fast gar nicht, in einem Überschuß der Säure. In sehr verdünnter Salzsäure löst er sich dagegen regelmäßig leicht. Hierdurch ähneln diese Proteide den Nukleoalbuminen und den Muzinsubstanzen, unterscheiden sich aber von beiden dadurch, daß sie bei der Hydrolyse Purinbasen liefern. Von den Nukleoalbuminen unterscheiden sich ferner die Nukleoproteide nach PLIMMER und SCOTT² dadurch, daß Natronhydratlösung von 1% aus den Nukleoalbuminen, nicht aber aus den Nukleoproteiden, Phosphorsäure abspaltet. Die Nukleoproteide geben die Farbenreaktionen des Eiweißes; sie sind, soweit man sie bisher untersucht hat, nicht links-, sondern rechtsdrehend (GAMGEE und JONES)³.

Die Nukleoproteide werden leicht denaturiert. Die in Wasser lösliche Alkali-Verbindung erfährt beim Erhitzen ihrer möglichst neutralen Lösung eine Zersetzung, wobei geronnenes Eiweiß sich ausscheidet und ein phosphorreicherer, eiweißärmerer Proteid von stärker saurem Charakter in Lösung bleibt. Auch durch Einwirkung von schwachen Säuren und von Magensaft findet ein ähnlicher Abbau statt, wobei das abgespaltete Eiweiß gelöst wird, während das phosphorreichere

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 55. ² PLIMMER und F. H. SCOTT, zit. nach Bioch. Zentralbl. 8, S. 109. ³ HOFMEISTERS Beitrüge 4.

Nukleoproteid als sog. Nuklein (MIESCHER, HOPPE-SEYLER)¹ oder „echtes Nuklein“ ungelöst zurückbleibt. Da das echte Nuklein nichts anderes als ein teilweise abgebautes, eiweißärmeres Nukleoproteid von je nach der Stärke des Eingriffes wechselnder Zusammensetzung ist, so scheint der Name Nuklein als Bezeichnung hierfür eigentlich überflüssig zu sein. Auf der anderen Seite hat aber das Nuklein andere Eigenschaften als die nativen Nukleoproteide, und da es zu den letzteren in derselben Beziehung wie das Pseudonuklein zu den Nukleoalbuminen steht, mögen sowohl die Nukleine wie die Pseudo- oder Paranukleine hier eine kurze Erwähnung finden.

Nukleine oder echte Nukleine entstehen, wie oben gesagt, bei der peptischen Verdauung oder bei schwacher Säurebehandlung der Nukleoproteide. Hierbei ist indessen zu beachten, daß die Nukleine der Wirkung des Magensaftes nicht ganz widerstehen, und ferner, daß wenigstens ein Nukleoproteid, nämlich eines aus der Pankreasdrüse, fast ohne Nukleinrest vom Magensaft gelöst werden kann (UMBER, MILROY)². Die Nukleine sind reich an Phosphor, gegen 5% und darüber. Nach LIEBERMANN³ kann man aus echtem Nuklein (Hefenuklein) Metaphosphorsäure abspalten. Durch Alkalilauge werden die Nukleine in Eiweiß und Nukleinsäure zerlegt. Umgekehrt kann man mit Nukleinsäure Eiweißstoffe in saurer Lösung fällen, und in dieser Weise sind namentlich von MILROY Verbindungen von Nukleinsäure mit Eiweiß dargestellt worden, die den echten Nukleinen in gewissen Hinsichten recht ähnlich sind. Alle Nukleine geben beim Sieden mit verdünnten Säuren Purinbasen (sog. Nukleinbasen). Die Nukleine verhalten sich wie ziemlich starke Säuren.

Die Nukleine sind farblos, amorph, unlöslich oder nur sehr wenig löslich in Wasser. In Alkohol oder Äther sind sie unlöslich. Von verdünnten Alkalien werden einige leichter und andere schwerer gelöst. Die Nukleine geben die Biuretprobe und die MILLONsche Reaktion. Sie zeigen eine große Affinität zu vielen Farbstoffen, besonders basischen, und nehmen solche aus wässriger oder schwach alkoholischer Lösung begierig auf. Beim Verbrennen liefern sie eine schwer verbrennliche, sauer reagierende Kohle, welche Metaphosphorsäure enthält.

Das Prinzip der Darstellung ist künstliche Pepsinverdauung und Reinigung des Unge lösten durch wiederholte Auflösung in Alkali und Fällung mit Säure.

Pseudonukleine oder Paranukleine. Diese Stoffe erhält man (vgl. S. 81) als unlöslichen Rückstand bei der Verdauung von gewissen Nukleoalbuminen oder Phosphoglykoproteiden mit Pepsinchlorwasserstoffsäure, wobei man indessen nicht übersehen darf, daß das Pseudonuklein bei zu hohem Säuregehalt und zu energischer Pepsinverdauung allmählich gelöst werden kann. Dementsprechend kann man auch, wenn man die Relation zwischen dem Säuregrade und der Substanzmenge nicht passend wählt, die Entstehung eines Pseudonukleins bei der Verdauung gewisser Nukleoalbumine vollständig übersehen. Die Pseudonukleine enthalten Phosphor, welcher, wie LIEBERMANN⁴ gezeigt hat, durch Mineralsäuren als Metaphosphorsäure abgespalten werden kann.

Die Pseudonukleine sind amorphe, in Wasser, Alkohol und Äther unlösliche Stoffe, die von verdünnten Alkalien und Barythydratlösung leicht gelöst werden. Von Bariumhydratlösung werden sie unter Abspaltung von Phosphorsäure leicht zersetzt und unterscheiden sich nach GIERTZ⁵ hierdurch von den echten Nukleinen, welche von Baryt weder gelöst noch zersetzt werden. In sehr verdünnten Säuren sind sie nicht löslich und können dementsprechend aus ihren Lösungen in schwachem Alkali durch Ansäuern ausgefällt werden. Sie geben starke Eiweißreaktionen aber keine Purinbasen.

Das Prinzip der Darstellung dasselbe wie für die Nukleine.

Abbauprodukte der Nukleoproteide.

Die Histone und Protamine sind schon in dem Vorigen abgehandelt worden. Die in anderen nativen Nukleoproteiden eingehenden Eiweißstoffe, die möglicherweise auch als Salze von Nukleinsäuren sich vorfinden, sind ihrer Natur nach nicht näher bekannt, und als Abbauprodukte der Nukleoproteide kommen also hier nur die Nukleinsäuren und ihre weiteren Zersetzungsprodukte in Betracht.

1. Die Nukleinsäuren.

Die Nukleinsäuren sind Phosphorsäureverbindungen, von noch nicht sicher erforschter Art, mit Purin- resp. Pyrimidinbasen und einem Kohlehydrat. Man

¹ HOPPE-SEYLER, Med. chem. Unters. S. 452. ² UMBER, Zeitschr. f. klin. Med. 43; MILROY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22. ³ PFLÜGERS Arch. 47. ⁴ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 21 und Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1889. ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 28.

unterscheidet solche Nucleinsäuren, die nur eine Purin- oder Pyrimidinbase, mit Phosphorsäure und Kohlehydrat verbunden, im Moleküle enthalten, wie z. B. Guanyl- und Inosinsäure, von solchen, wie z. B. die Hefenucleinsäure, die mehrere Purin- und Pyrimidinbasen enthalten. Die ersteren werden einfache Nucleinsäuren oder Mononucleotide, die letzteren echte Nucleinsäuren oder Polynucleotide genannt.

Die Polynucleotide sind aus mehreren, in der Regel aus je vier Mononucleotiden aufgebaut und sind dementsprechend Tetranucleotide. Aus dem Pankreas hat allerdings FEULGEN eine mehr komplizierte Nucleinsäure, von ihm „Guanylnucleinsäure“ genannt, dargestellt, die eine Verbindung zwischen 1 Mol. Guanylsäure und 1 Mol. Tetranucleotid sein soll. E. HAMMARSTEN hat, ebenfalls aus Pankreas, eine noch mehr komplizierte Nucleinsäure, die eine Verbindung zwischen 2 Mol. Guanylsäure und 1 Mol. Tetranucleotid zu sein scheint, erhalten. Die Angaben über diese, von FEULGEN als „zusammengesetzte“ oder „gemischte“, von E. HAMMARSTEN¹ als „gekoppelte“ bezeichnete Nucleinsäuren, weichen indessen derart voneinander ab, daß man weitere Untersuchungen abwarten muß. Sieht man deshalb vorläufig von diesen Säuren ab, so kennt man mit Sicherheit als die am meisten zusammengesetzten Polynucleotide nur solche, die höchstens aus vier Mononucleotiden bestehen, also Tetranucleotide.

Ein Mononucleotid, die Inosinsäure, enthält die Purinbase Hypoxanthin. Sonst hat man in den Nucleinsäuren von Purinbasen nur Guanin und Adenin gefunden. Von Pyrimidinbasen hat man aus den tierischen Nucleinsäuren Thymin und Zytosin, aus den vegetabilischen Urazil und Zytosin erhalten.

Das Kohlehydrat ist in den pflanzlichen Nucleinsäuren und in drei aus tierischen Organen erhaltenen Mononucleotiden, Guanylsäure, Adenylsäure und Inosinsäure, eine Pentose, nämlich d-Ribose². Die Natur des in den tierischen Polynucleotiden enthaltenen Kohlehydrates ist noch nicht sicher bekannt. Es soll jedenfalls weder Glukose noch eine andere bekannte Hexose, sondern, nach FEULGEN³ eher ein noch nicht näher definierbares Hexakohlehydrat sein, welches in gewissen Hinsichten dem Glukal ähnelt und einen Furankern und eine echte Aldehydgruppe enthält. Nach LEVENE⁴ war das von ihm aus Adeninhexosid aus Hefe gewonnene Kohlehydrat eine Keto-hexose, deren Phenylsazon dem Gulosazon sehr ähnelte.

Die Eigenschaften und die Konstitution der Nucleinsäuren, soweit man die letzteren bisher kennt, sind wesentlich durch die Arbeiten von KOSSEL und seinen Schülern, von SCHMIEDEBERG, STEUDEL, LEVENE und Mitarbeitern, wie auch in neuerer Zeit von FEULGEN, W. JONES und Mitarbeitern und von THANNHAUSER und DORFMÜLLER⁵ erforscht worden.

Die Tetranucleotide oder, wie man sie auch genannt hat, die echten Nucleinsäuren, welche also außer den zwei Purinbasen und dem Zytosin, Urazil und Thymin enthalten, zeigen alle die Relation P:N = 4:15. In den Mononucleotiden ist die Relation selbstverständlich eine andere je nach der Art der vorhandenen Base. In der Guanylsäure ist sie also 1:5 und in der Inosinsäure 1:4.

Bei der Hydrolyse werden, je nach der Intensität der Einwirkung und der Art des Spaltungsmittels, wesentlich verschiedene Resultate erhalten. Bei vollständiger Hydrolyse erhält man die Hauptkomponenten, Phosphorsäure, Purin- und Pyrimidinbasen und Kohlehydrat, bzw. Umwandlungsprodukte desselben.

¹ R. FEULGEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 108 u. 123; E. HAMMARSTEN ebenda 109, ² mit E. JORPES ebenda 118. ² LEVENE und JACOBS, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 42 u. 43; HAISER und WENZEL, Monatsh. f. Chem. 31. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 92; vgl. auch STEUDEL und E. PEISER ebenda 132. ⁴ Journ. of biol. chem. 59. ⁵ Da die zahlreichen Literaturangaben hier nicht Platz finden können, wird hauptsächlich auf (ABDERHALDENS) Bioch. Handlexikon 10 (Ergänzungsband 3) und Handb. d. biol. Arbeitsmeth., Abt. I, Teil 8 hingewiesen.

Hierbei dürfte jedoch auch Urazil sekundär aus dem Zytosin entstehen können. Die Purinbasen spalten sich viel leichter als die Pyrimidinbasen ab, und dementsprechend kann die Hydrolyse so geleitet werden, daß man nur Pyrimidin- und keine Purinnukleotide erhält. Bei besonders milder, kurzdauernder Hydrolyse mit wenig Schwefelsäure hat man aus einer, Thymin enthaltenden echten Nukleinsäure eine Säure, die sog. Thyminsäure (KOSSEL und NEUMANN, Thyminosäure nach STEUDEL und PEISER) erhalten, die noch die vier Kohlehydratgruppen, aber keine Purinbasen, sondern nur die beiden Pyrimidinbasen Thymin und Zytosin enthält. Diese Säure gibt ein in Wasser sehr leicht lösliches, durch Alkohol fällbares Bariumsalz von der Formel $C_{33}H_{41}O_{26}N_5P_4Ba_2$, und da sie zwei Kohlehydratgruppen enthält, die nicht an Basen gebunden sind, ist sie sehr reaktionsfähig und gibt eine sehr schöne Aldehydreaktion mit fuchsinschwefeliger Säure.

Die nach milder Hydrolyse mit n-Salzsäure bei 60° C während 3–5 Minuten unter Abspaltung der Purinbasen auftretende Aldehydreaktion nennt FEULGEN¹ Nuklealreaktion. Diejenigen Nukleinsäuren (Thymonukleinsäuren), welche nicht Pentose, sondern das unbekannte Hexakohlehydrat enthalten und welche nicht direkt, sondern erst nach milder Hydrolyse die Reaktion geben, nennt er Nuklealkörper. Bei Anwendung von dieser Reaktion kann der Zellkern noch als morphologisches Gebilde bestehen, und diese Reaktion ist deshalb von Bedeutung für den Nachweis von Thymonukleinsäuren in Zellen und Geweben.

Von besonderem Interesse ist die von LEVENE und JACOBS ausgeführte Hydrolyse der pentosehaltigen Nukleinsäuren bei neutraler oder, wenn es um die Gewinnung der Pyrimidinkomplexe der vegetabilischen Nukleinsäuren sich handelt, bei von Ammoniak alkalischer Reaktion durch Erhitzen auf höhere Temperatur im Autoklaven oder im Einschmelzrohre. Hierbei wird die Bindung mit Phosphorsäure in dem Mononukleotide gelöst, während die Bindung zwischen Pentose und Purinbase bestehen bleibt. Man erhält in dieser Weise Pentoside, d. h. glykosidartige Verbindungen zwischen Pentose und einer Purinbase. Diese Pentoside werden auch Nukleoside genannt, und ein solches Nukleosid ist das zuerst von HAISER und WENZEL² gefundene Inosin, welches das Pentosid aus Inosinsäure und also eine Verbindung von Hypoxanthin mit Pentose (d-Ribose) ist. Auch drei andere Purinnukleoside, Adenosin, Guanosin und Xanthosin sind von LEVENE und JACOBS dargestellt worden.

Die Nukleoside sind kristallisierende Körper, die auch kristallisierende Verbindungen geben. Von besonderem Interesse ist das Guanosin, weil es mit der von SCHULZE³ entdeckten, im Pflanzenreiche vorkommenden Base Vernin identisch ist, und weil die Identität der in beiden vorkommenden Pentose (d-Ribose) auch sichergestellt ist. Das Guanosin ist auch von LEVENE und JACOBS⁴ im Pankreas gefunden worden. Bei der Säurehydrolyse zerfällt jedes Nukleosid in Purinbase und Pentose. Durch Einwirkung von Nitrit und Eisessig kann das Guanosin in Xanthosin und das Adenosin in Inosin übergeführt werden.

Die den Nukleosiden entsprechenden Pyrimidinkomplexe sollen nach LEVENE und LA FORGE⁵ ebenfalls (in den Pflanzennukleinsäuren) Ribose enthalten, aber in viel festerer Bindung. Hiermit hängt es zusammen, daß sie nur eine schwache Orzinreaktion geben, Enzymen gegenüber viel widerstandsfähiger als die Purinnukleoside sind und bei der Destillation mit Salzsäure nur sehr langsam Furfurol abgeben. Sie sollen jedoch Pentose und Pyrimidinbase in äquimolekularen Verhältnissen enthalten. Die Pyrimidinkomplexe, welche also den obengenannten Nukleosiden entsprechen, werden Zytidin und Uridin

¹ R. FEULGEN mit H. ROSSENBECK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 135; mit K. VOIT ebenda 135, 136, 137; F. FEULGEN-BRAUNS, PFLÜGERS Arch. 203. ² Monatsh. f. Chem. 29; LEVENE und JACOBS, l. c. und Journ. of biol. Chem. 12. ³ E. SCHULZE und BOSSHARD, Zeitschr. f. physiol. Chem. 10; mit TRIER ebenda 70. ⁴ Bioch. Zeitschr. 28. ⁵ Ber. d. d. chem. Gesellschaft 45.

genannt, ersteres enthält Zytosin, letzteres Urazil. Das Uridin kristallisiert; das Zytidin hat man nicht in Kristallen erhalten, es gibt aber mehrere kristallisierende Salze. Das Uridin soll in der Hefenukleinsäure präformiert enthalten sein und nicht erst sekundär aus dem Zytidin entstehen.

Durch geeignete Hydrolyse mit Ammoniak hat man Tetranukleotide in die vier einfachen Nukleotide aufspalten können. So hat man aus der Hefenukleinsäure Adenosin-, Guanosin-, Zytidin- und Uridinphosphorsäure erhalten und genau untersucht (LEVENE)¹. Diese Mononukleotide geben mit Bruzin kristallisierende Salze mit je zwei Molekülen Bruzin. Diese Salze, welche einen konstanten Schmelzpunkt haben, sind zur Reindarstellung und Identifizierung der Mononukleotide sehr geeignet.

Aus einer Nukleinsäure, die ein Hexakohlehydrat enthält (einer Thymonukleinsäure) haben LEVENE und Mitarbeiter Hexothymidin- und Hexozytidinphosphorsäure erhalten und sie haben auch eine dem Guanosin entsprechende Guanin-(Hexose-)Kohlehydratverbindung dargestellt. MANDEL und DUNHAM² haben aus Hefe eine dem Pentoside entsprechende Adeninhexoseverbindung erhalten.

Außer der obengenannten Aufspaltung von Tetranukleotiden in die vier einfachen als Bruzinsalze kristallisierenden Nukleotide hat man auch bei der Hydrolyse unter anderen Verhältnissen kristallisierende Bruzinverbindungen erhalten, die man als Di- oder Trinukleotide betrachtet hat. So haben W. JONES und Mitarbeiter³ bei der Hydrolyse mit Ammoniak aus der Hefenukleinsäure Adenosin-Uridin-Dinukleotid und bei der Hydrolyse mit Säure Uridin-Zytidin-Dinukleotid, welches vierbasisch ist, erhalten. Das letztere kann weiter in Uridin- und Zytidin-Phosphorsäure aufgespalten werden. J. THANNHAUSER und G. DORFMÜLLER⁴ erhielten aus Hefenukleinsäure, sowohl durch enzymatische Spaltung mit Duodenalsaft wie durch Ammoniakhydrolyse, neben dem zweibasischen Mononukleotide Uridinphosphorsäure ein bei 205° C schmelzendes Bruzinsalz, welches sie als das Salz einer sechsbasischen Triphosphonukleinsäure — nämlich des Adenosin-, Guanosin-, Zytidintrinukleotides — betrachteten.

Durch wiederholtes fraktioniertes Umkristallisieren der Bruzinsalze und weitere Verarbeitung der anscheinend zusammengesetzten Nukleotide erhielt aber LEVENE⁵ die reinen Bruzin- und Bariums Salze der entsprechenden Mononukleotide, und nach seiner Ansicht handelt es sich in den obengenannten Fällen nicht um Di- oder Trinukleotide, sondern um Gemengen von zwei oder drei Mononukleotiden. Die Ansichten sind in dieser Frage sehr geteilt, und namentlich die Existenz der Triphosphonukleinsäure (THANNHAUSERS) ist auch von anderen bestritten worden⁶. Inwieweit es hier um Gemengen oder um einen stufenweisen Abbau mit Zwischenprodukten sich handelt, mag bis auf weiteres dahingestellt sein. Sicher ist es jedenfalls, daß man die fraglichen Tetranukleotide in die vier Mononukleotide hat aufspalten können. Wie aber diese Mononukleotide miteinander zu Tetranukleotiden verknüpft sind, ist noch nicht sicher ermittelt worden. Da, wie man recht allgemein annimmt⁷, die Tetranukleotide vierbasisch und die Mononukleotide zweibasisch sind, könnte man geneigt sein, eine Anhydridbindung zwischen den Phosphorsäuregruppen anzunehmen, was indessen mit den Beobachtungen von W. JONES⁸, daß die Aufspaltung der Tetranukleotide jedenfalls teilweise ohne Änderung der Azidität stattfindet, nicht in Einklang

¹ Journ. of biol. Chem. 40 u. 41. ² Ebenda 11; s. auch LEVENE ebenda 59. ³ Ebenda 20, 29, 31. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 95, 100, 104, 107, 112, 131. ⁵ Journ. of biol. Chem. 41, 43, 53. ⁶ Vgl. u. a. LEVENE ebenda 43, 53, 55; JONES und H. C. GERMANN ebenda 25; FEULGEN und ROSSENBECK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 127. ⁷ Vgl. FEULGEN ebenda 101. ⁸ Amer. Journ. of Physiol. 52; mit M. E. PERKINS, Journ. of biol. Chem. 55.

Die zusammengesetzten Nucleinsäuren (die Polynucleotide), zu welchen sowohl Di- und Trinucleotide, wenn solche vorkommen, wie die gekoppelten Nucleinsäuren gehören, sind meistens Tetranucleotide. Die letzteren, die man auch „echte“ Nucleinsäuren genannt hat, stellen je ein aus vier Mononucleotiden zusammengesetztes Molekül dar. Von den Tetranucleotiden kommen die folgenden zwei Gruppen vor.

Die Säuren der **Thymonucleinsäuregruppe** sind nach STEUDEL vierbasische Phosphorsäureester, die, jedem Phosphoratom entsprechend, eine Hexosegruppe und eine der vier Basen, Guanin, Adenin, Zytosin und Thymin enthalten. Durch den Namen dieser Gruppe wird angegeben, daß die Säuren Thymin enthalten.

Die **Pflanzennucleinsäuregruppe** unterscheidet sich von der vorigen durch folgendes. Sie enthält kein Thymin, aber statt dessen Urazil. Sie enthält kein Hexakohlehydrat, aber Pentose. In den Säuren dieser Gruppe kommt auf je 1 Atom Phosphor 1 Molekül Pentose, und zwar an je einer der Purin- oder Pyrimidinbasen gebunden, vor. Dies gilt jedenfalls für die Hefenucleinsäure. Da man auch aus der Hefe Hexoside (s. oben) dargestellt hat, spricht dies dafür, daß in der Hefe auch eine andere Nucleinsäure, die Hexose enthält, vorhanden ist. Thymonucleinsäuren kommen auch in Pflanzen vor (FEULGEN) und nach den Untersuchungen von E. HAMMARSTEN und E. JORPES¹ ist nicht daran zu zweifeln, daß auch im Rinderpankreas ein der Hefenucleinsäure nahestehendes, pentosehaltiges Polynucleotid vorkommt. Es wäre deshalb besser, statt zwischen tierischen und pflanzlichen Nucleinsäuren zwischen hexose- und pentosehaltigen Säuren zu unterscheiden.

Von einfachen Nucleinsäuren hat man besonders die Inosin- und die Guanylsäure näher untersucht.

Inosinsäure ist eine, zuerst von LIEBIG aus dem Fleische einiger Tiere isolierte und dann von HAISER weiter studierte, namentlich aus dem Fleischextrakte erhaltliche Säure, die auf Grund der Untersuchungen von NEUBERG und BRAHN und von BAUER² als eine einfache Nucleinsäure sich erwiesen hat. Ihre Formel ist $C_{10}H_{13}N_4PO_8$ und als Hydrolyseprodukte liefert sie Phosphorsäure, Hypoxanthin und Pentose nach dem Schema: $C_{10}H_{13}N_4PO_8 + 2 H_2O = H_3PO_4 + C_5H_4N_4O + C_5H_{10}O_5$. Diese Pentose ist glykosidartig mit dem Hypoxanthin zu dem Pentoside Inosin gebunden, welches letzteres seinerseits nach LEVENE und JACOBS durch das δ -ständige Kohlenstoffatom der Pentose (Ribose) mit der Phosphorsäure esterartig verknüpft sein soll.

Die Säure ist amorph, sirupartig, leicht löslich in Wasser und fällbar durch Alkohol. Sie ist lävogyrisch; in salzsäurehaltiger Lösung des Ba-Salzes fanden NEUBERG und BRAHN $(\alpha)D = -18,5^\circ$ bei $16^\circ C$. Sie gibt mehrere kristallisierende Salze, unter denen das in Wasser schwer lösliche Bariumsalz besonders zu nennen ist.

Guanylsäure. Diese Säure, welche zuerst von BANG aus dem Pankreas dargestellt wurde, ist später von JONES und ROWNTREE wie auch von STEUDEL in der Milz und von LEVENE und MANDEL³ in der Leber gefunden worden. Als Spaltungsprodukte liefert sie Guanin, d-Ribose und Phosphorsäure, und dementsprechend würde ihre einfachste Formel $C_{10}H_{14}N_5PO_8$ sein. Diese Formel wird auch allgemein angenommen. Wenn nun im Pankreas auch ein Tetranucleotid

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 118 u. Bioch. Zeitschr. 151. ² LIEBIG, Annal d. Chem. u. Pharm. 62; HAISER, Monatsh. f. Chem. 16; NEUBERG und BRAHN, Bioch. Zeitschr. 5 und Ber. d. d. chem. Gesellsch. 41, S. 3376; FR. BAUER, HOFMEISTERS Beiträge 10; LEVENE und JACOBS, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 42, 43, 44. ³ BANG, Zeitschr. f. physiol. Chem. 26, 69 und Bioch. Zeitschr. 26; mit RAASCHOU, HOFMEISTERS Beiträge 4; JONES und ROWNTREE, Journ. of biol. Chem. 4; STEUDEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 114; LEVENE und MANDEL, Bioch. Zeitschr. 10.

von dem Thymonukleinsäuretypus vorkommt, muß es aber auch ein Guaninmononukleotid geben, welches nicht Pentose, sondern ein Hexakohlehydrat enthält. Eine solche Guanylsäure ist indessen bisher nicht isoliert und studiert worden.

Die von BANG beschriebene Säure war sehr schwer löslich in kaltem Wasser, ziemlich leicht löslich in siedendem und schied sich beim Erkalten aus, so daß die Lösung erstarrte. Aus ihrer in Wasser gelösten Alkaliverbindung wurde sie von Essigsäure leicht gefällt. STEUDEL und FEULGEN haben dann aber gezeigt, daß die BANGsche Säure nicht die freie Guanylsäure, sondern ein Alkalisalz war, und daß man durch Reinigung eine gelatinierende Form der Säure, ein saures Alkalisalz erhalten kann, dessen Lösung nicht von Essigsäure gefällt wird. Die reine Säure löst sich leicht in Wasser. FEULGEN¹, welcher in der Fällung der primären und sekundären Natriumsalze der Guanylsäure mit Natriumazetat ein Mittel zur Trennung der Säure von den Natriumsalzen der Tetranukleotide gefunden hat, stellte ein tertiäres, nicht durch Natriumazetat, aber durch Alkohol fällbares, kristallisierendes Natriumsalz dar. LEVENE², welcher schon früher mit JACOBS das kristallisierende Bruzinsalz dargestellt hatte, hat später auch reine kristallisierende Guanylsäure aus der Hefenukleinsäure dargestellt. Die Säure kristallisiert aus konzentrierter, wässriger Lösung in langen, prismatischen Nadeln, die (lufttrocken) 2 Mol. Kristallwasser enthalten. Sie hat (lufttrocken) den Schmelzpunkt 180°, nach Erweichen bei 175° C. In wässriger Lösung war (a) $\frac{25}{D} = -7,5^\circ$ bis -8° und in 5%iger ammoniakalischer Lösung = -44° .

Das aus ihr dargestellte Bruzinsalz war ebenfalls linksdrehend: (a) $\frac{20}{D}$ (in verdünntem Alkohol) = -26° . Die Lösung der Säure gelatinierte nur bei Gegenwart von mineralischen Beimengungen.

Adenylsäure. $C_{10}H_{14}N_5PO_7$, ist von mehreren Forschern aus Hefenukleinsäure dargestellt worden. Aus tierischen Organen (Rinderpankreas) wurde sie zuerst von E. HAMMARSTEN und E. JORPES³ und dann aus dem Pankreas einer Squalusart von C. BERKELEY⁴ dargestellt. Sie ist eine Pentosenukleinsäure.

Die in Wasser schwer lösliche Säure kristallisiert in kurzen, feinen Nadeln von dem Schmelzpunkte 195° C. Die spez. Drehung ist nach LEVENE⁵ $-40,5^\circ$, nach STEUDEL und PEISER⁶ $41,78^\circ$. Das saure Natriumsalz und das Bruzinsalz sind leicht löslich in Wasser.

Bezüglich der Eigenschaften der Uridin- und Zytidinphosphorsäure wie auch betreffend die Darstellung der verschiedenen Mononukleotide wird auf die oben zitierten Arbeiten und größere Handbücher hingewiesen.

Thymonukleinsäuren. Aus der Thymusdrüse des Kalbes haben KOSSEL und NEUMANN zwei Nukleinsäuren dieser Gruppe, die a- und b-Thymonukleinsäure isoliert. Diese Säuren sollen nach SCHMIEDEBERG mit der an Protamin gebundenen Salmonukleinsäure aus Lachsmilch und nach STEUDEL⁷ mit der Säure aus Herings- und Maifischmilch identisch sein. Andere, jedenfalls nahe verwandte Säuren sind aus Sperma von Quappe, Stör und Seeigel, aus Stierhoden, Gehirn, Milz, Pankreas und anderen Organen dargestellt worden.

Die am genauesten untersuchte unter diesen Nukleinsäuren ist die aus der Thymusdrüse. Ihre Formel kann man noch nicht sicher angeben, wesentlich

¹ FEULGEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 106 u. 111. ² LEVENE, Journ. of biol. Chem. 40; mit JACOBS ebenda 12. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 118. ⁴ Journ. of biol. Chem. 45. ⁵ Ebenda 41. ⁶ Zeitschr. f. physiol. Chem. 127. ⁷ A. NEUMANN, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1898 u. 1889, Suppl.-Bd.; SCHMIEDEBERG, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 37, 43 u. 57; STEUDEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 49, 53 u. 114.

aus dem Grunde, daß die Natur des in ihr eingehenden Kohlehydratkomplexes nicht sicher bekannt ist; und da man die Anzahl der Wasser- und Sauerstoffatome nicht genau kennt, kann man ihr vorläufig nur die Formel $C_{43}H_xN_{15}P_4O_y$ geben.

Die Thymusnukleinsäuren sind amorph, weiß, von saurer Reaktion, schwer löslich in kaltem Wasser und rechtsdrehend. In Alkohol und Äther sind sie unlöslich. Von Ammoniak oder Alkali werden sie leicht gelöst, und aus den Lösungen ihrer Alkalisalze können sie von Chlorwasserstoffsäure, besonders bei Gegenwart von Alkohol, gefällt werden. Mit schweren Metallen geben sie unlösliche Verbindungen, und die Lösungen ihrer Alkalisalze können auch von basischen Farbstoffen wie Malachitgrün und Kristallviolett gefällt werden (FEULGEN). Infolge der Löslichkeit solcher Farbstoffverbindungen in Alkohol kann man sie nach FEULGEN¹ mit Vorteil zur Reinigung der Säuren verwenden. Die Lösungen der Alkalisalze in Wasser werden nicht von Essigsäure gefällt; eine solche saure Lösung gibt aber mit einer Eiweißlösung eine Fällung von Nukleinsäureeiweiß. Die Nukleinsäuren geben weder die Biuretreaktion noch die MILLONsche Reaktion.

Die zwei Thymusnukleinsäuren unterscheiden sich wesentlich durch das verschiedene Verhalten ihrer Alkalisalze. Das Natriumsalz der a-Nukleinsäure gelatiniert beim Erkalten ihrer 5%igen Lösung, und die erstarrte Masse schmilzt beim Erwärmen auf 55—60° C. Die b-Säure entsteht aus der a-Säure unter teilweiser Zersetzung beim Erwärmen mit Natronlauge. Dagegen kann man sie nach FEULGEN² ohne Zersetzung erhalten, wenn man das bis zu 100° C vorsichtig getrocknete Salz der a-Säure vier Tage auf 110° C erhitzt. Es findet hierbei eine Abgabe von Wasser aus der a-Säure statt.

Über die Thymusnukleinsäure, welche nach STEUDEL eine vierbasische Säure ist, liegt eine größere Arbeit von E. HAMMARSTEN³ vor, in welcher die Darstellung der Säure und des Natriumsalzes, die Dissoziationsgleichgewichte beider, der osmotische Druck der Säure und ihrer Verbindungen, der DONNANEffekt beim Natriumsalze, die relative innere Reibung der Nukleinsäuresalze und die Salze der Säure mit Aminosäuren und Eiweiß abgehandelt werden. Auf diese Arbeit, welche für die Kenntnis von dem Zellkerne und gewissen Zustandsänderungen in der Zelle von großem Interesse ist, kann hier nur hingewiesen werden.

Pflanzliche Nukleinsäuren. Die zwei bisher bekannten Säuren dieser Gruppe sind die Hefenukleinsäure und die aus Weizenembryonen isolierte Tritikonukleinsäure. Die schon von OSBORNE und HARRIS⁴ vermutete Identität der beiden Säuren ist immer mehr wahrscheinlich geworden. Hinsichtlich der Struktur der Hefenukleinsäure ist man allerdings nicht ganz einig, indem man nämlich die Bindungsweise der Mononukleotide aneinander nicht sicher kennt und auch die Basizität der Säure etwas umstritten ist. Wie oben erwähnt, betrachtet man aber diese Säure sehr allgemein als ein Tetranukleotid von Ribose mit Adenin, Guanin, Zytosin und Urazil. Unter der Voraussetzung, daß diese Auffassung richtig ist, würde ihr also die Formel $C_{38}H_{50}N_{15}P_4O_{29}$ zukommen.

Die Tritikonukleinsäure liefert ganz dieselben Hydrolyseprodukte wie die Hefenukleinsäure und beide sollen d-Ribose enthalten. Der bei der Elementaranalyse gefundenen, etwas abweichenden elementären Zusammensetzung beider, welche übrigens keine größere Differenz als die zwischen verschiedenen Hefenukleinsäurepräparaten gefundene zeigt, kann man keine größere Bedeutung zumessen, und es spricht also vieles für die Identität beider Säuren.

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 84 u. 91. ² Ebenda 91. ³ Bioch. Zeitschr. 144. ⁴ OSBORNE und I. F. HARRIS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 36.

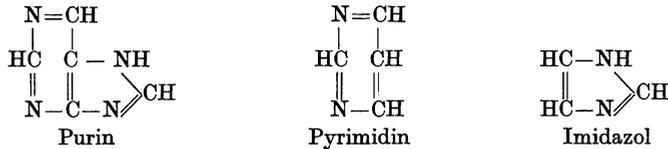
Die pflanzlichen Nucleinsäuren haben die allgemeinen Reaktionen der zusammengesetzten Nucleinsäuren, können aber auch von überschüssiger Essigsäure gefällt werden. Sie sind rechtsdrehend.

Die aus Tuberkelbazillen erhaltene Nucleinsäure, die Tuberkulinsäure, haben E. BROWN und T. B. JOHNSON¹ als ein Trinucleotid mit Adenin, Thymin und Zytosin erhalten. Sie schien ursprünglich auch Guanin zu enthalten, das jedoch sehr leicht abspaltbar war. Sie scheint auch Hexose zu enthalten.

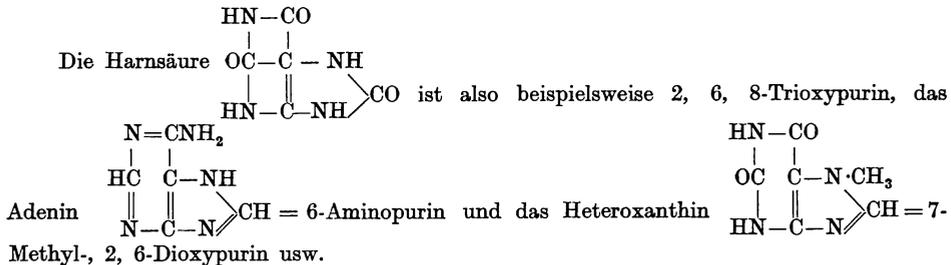
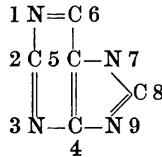
Bezüglich der Methoden zur Darstellung der Nucleinsäuren muß auf die oben zitierten neueren Arbeiten von LEVENE, FEULGEN, THANNHAUSER und E. HAMMARSTEN, wie auf ABDERHALDEN, Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. I, Teil 8 hingewiesen werden.

2. Purinbasen.

Die als Spaltungsprodukte der Nucleinsäuren erhaltenen „Nucleinbasen“, von KOSSEL und KRÜGER auch „Alloxurbasen“ genannt, sind Glieder der großen Gruppe der Purine, zu welcher, unter den im Tierkörper gefundenen Substanzen, auch die Harnsäure gehört. Die Konstitution dieser Stoffe ist von E. FISCHER² aufgeklärt worden und er hat eine Menge dieser Stoffe synthetisch dargestellt. Man kann sie alle aus dem von FISCHER synthetisch dargestellten Purin, C₅H₄N₄, dem man die untenstehende Formel gibt und welches man als eine Kombination von einem Pyrimidin- und einem Imidazolring auffassen kann, herleiten.



Durch Substitution verschiedener Wasserstoffatome in dem Purin durch Hydroxyl-, Amid- oder Alkylgruppen entstehen die verschiedenen Purine. Um die Stellung der verschiedenen Substituenten anzugeben, hat FISCHER vorgeschlagen, die neun Glieder des Purinkernes in folgender Weise zu numerieren.



Der Ausgangspunkt für die von FISCHER ausgeführte synthetische Darstellung der Purinbasen war das 2, 6, 8-Trichlorpurin, welches mit dem 8-Oxy- 2, 6-Dichlorpurin als Zwischenstufe aus harnsaurem Kali und Phosphoroxchlorid erhalten wurde.

¹ Journ. of biol. Chem. 57. ² Vgl. E. FISCHER, Untersuchungen in der Puringruppe (1882-1906). Berlin 1907 (J. Springer).

Die im Tierkörper oder dessen Exkreten gefundenen Purine oder Alloxurkörper, wie man sie bisweilen auch nennt, sind folgende: Harnsäure, Xanthin, Heteroxanthin, 1-Methylxanthin, Paraxanthin, Guanin, Epiguanin, Hypoxanthin, Episarkein und Adenin. In naher Beziehung zu ihnen stehen die im Pflanzenreiche vorkommenden Stoffe, Theobromin, Theophyllin und Koffein.

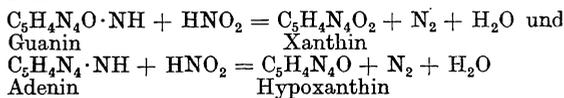
Die Zusammensetzung der in physiologisch chemischer Hinsicht wichtigsten Purine ist folgende:

Harnsäure	$C_5H_4N_4O_3$		2, 6, 8-Trioxypurin
Xanthin	$C_5H_4N_4O_2$		2, 6-Dioxypurin
1-Methylxanthin	$C_8H_6N_4O_2$	1-Methyl-	" " "
Heteroxanthin	$C_6H_6N_4O_2$	7 " "	" " "
Theophyllin	$C_7H_8N_4O_2$	1, 3-Dimethyl-	" " "
Paraxanthin	$C_7H_8N_4O_2$	1, 7 " "	" " "
Theobromin	$C_7H_8N_4O_2$	3, 7 " "	" " "
Koffein	$C_8H_{10}N_4O_2$	1, 3, 7-Trimethyl-	" " "
Hypoxanthin	$C_5H_4N_4O$		6-Oxypurin
Guanin	$C_5H_5N_5O$		2-Amino- " "
Epiguanin	$C_6H_7N_5O$	7-Methyl-	" " " "
Adenin	$C_5H_5N_5$		6-Aminopurin
Episarkein	$C_4H_6N_5O$ (?)		

Nachdem schon G. SALOMON¹ das Vorkommen von sog. Xanthinstoffen in jungen Zellen nachgewiesen hatte, ist die Bedeutung der Purinbasen als Zeretzungsprodukte des Zellkernes und der Nukleine besonders durch die bahnbrechenden Untersuchungen von KOSSEL, welcher das Adenin und das Theophyllin entdeckt hat, dargetan worden. In solchen Geweben, in welchen, wie z. B. in den Drüsen, die Zellen ihre ursprüngliche Beschaffenheit bewahrt haben, finden sich die Purinbasen nicht als solche frei, sondern in Verbindung mit anderen Atomgruppen (in den Nukleinsäuren) vor. In solchen Geweben dagegen, welche, wie die Muskeln, arm an Zellkernen sind, findet man sie bisweilen auch im freien Zustande. Da die Purinbasen, wie KOSSEL gezeigt hat, in naher Beziehung zu dem Zellkerne stehen, ist es leicht zu verstehen, warum die Menge dieser Stoffe reichlich vermehrt wird, wenn reichliche Mengen von kernhaltigen Zellen an solchen Stellen auftreten, welche früher verhältnismäßig arm daran waren. Ein Beispiel dieser Art liefert das an Leukozyten äußerst reiche Blut bei Leukämie. In solchem Blut fand KOSSEL² 1,04% Purinbasen gegen nur Spuren davon in normalem Blute. Daß diese Basen auch Zwischenstufen bei der Entstehung der Harnsäure im Tierorganismus darstellen, ist, wie später (vgl. Kapitel 15) gezeigt werden soll, unzweifelhaft.

Von den Purinbasen sind einige nur im Harne oder in Pflanzen gefunden worden. Als Spaltungsprodukte der Nukleine hat man aber bisher nur die vier Basen Xanthin, Guanin, Hypoxanthin und Adenin erhalten, welche nicht alle immer primär vorhanden sind. Während hinsichtlich der übrigen Purine auf die bezüglichen Kapitel hingewiesen wird, können deshalb auch nur die obigen vier Stoffe, die eigentlichen sog. Nukleinbasen, hier besprochen werden.

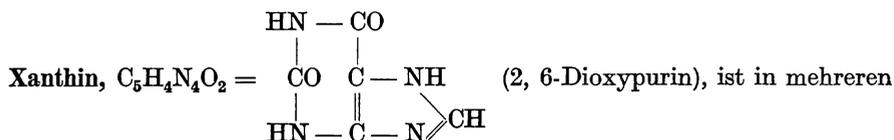
Von diesen vier Stoffen bilden das Xanthin und Guanin in gewisser Hinsicht eine besondere Gruppe, das Hypoxanthin und Adenin eine andere. Durch Einwirkung von salpetriger Säure geht das Guanin in Xanthin und das Adenin in Hypoxanthin über.



¹ Sitz.-Ber. d. Bot. Vereins der Provinz Brandenburg 1880 (Separatabzug). ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 7, S. 22.

Ähnliche Umsetzungen, wobei Xanthin und Hypoxanthin sekundär entstehen, können auch bei der Hydrolyse der Nukleinsäuren wie auch bei der Fäulnis und durch die Einwirkung besonderer Enzyme stattfinden. Zahlreiche Untersuchungen (vgl. Kapitel 15) haben nämlich gezeigt, daß in verschiedenen Organen teils Desamidierungsenzyme, Guanase und Adenase, welche Guanin und Adenin in Xanthin bzw. Hypoxanthin überführen, und teils Oxydasen, welche das Hypoxanthin zu Xanthin und das letztere zu Harnsäure oxydieren, vorkommen. Diese Entstehung der Harnsäure aus den Purinbasen ist wie im Kapitel 15 näher entwickelt werden soll, von sehr großem Interesse.

Die Purinbasen bilden mit Mineralsäuren kristallisierende Salze, die mit Ausnahme von den Adeninsalzen von Wasser zersetzt werden. Von Alkalien werden sie leicht gelöst, während sie zu Ammoniak etwas verschieden sich verhalten. Aus saurer Lösung werden sie alle durch Phosphorwolframsäure gefällt, ebenso scheiden sie sich alle nach Zusatz von Ammoniak und ammoniakalischer Silberlösung als Silberverbindungen aus. Diese Niederschläge sind in siedender Salpetersäure von 1,1 spez. Gew. löslich. Von FEHLINGScher Lösung (vgl. Kapitel 3) bei Gegenwart von einem Reduktionsmittel, wie dem Hydroxylamin, werden die Purinbasen, wie DRECHSEL und BALKE gezeigt haben, ebenfalls gefällt. Zur Fällung kann man nach KRÜGER¹ ebensogut Kupfersulfat und Natriumbisulfid brauchen. Dieses Verhalten der Purinbasen eignet sich ebensogut wie das zu Silberlösung zur Abscheidung und Reingewinnung derselben.



zellenreichen Organen gefunden worden. Im Harne kommt es als physiologischer Bestandteil in äußerst geringer Menge vor, und nur selten hat man es in Harnsedimenten oder in Blasensteinen gefunden. In einem solchen Stein wurde es zuerst (von MARCET) beobachtet. In größter Menge findet man das Xanthin in einigen Guanosorten (Jarvisguano).

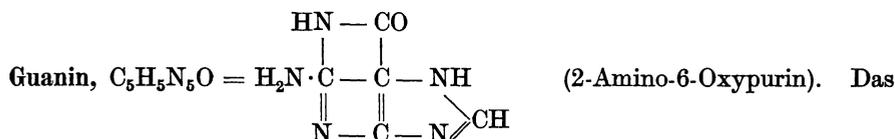
Aus Harnsäure kann man Xanthin darstellen, entweder nach E. FISCHER durch Kochen mit 25%iger Salzsäure oder nach SUNDWIK² durch Erhitzen von Harnsäure mit wasserfreier Oxalsäure in Glycerin auf etwa 200° C.

Das Xanthin ist amorph oder stellt körnige Massen von Kristallblättchen dar, kann aber nach HORBACZEWSKI³ auch in Drusen aus glänzenden, dünnen, großen rhombischen Platten mit 1 Mol. Kristallwasser sich ausscheiden. Es ist sehr wenig löslich in Wasser, in 14151—14600 Teilen bei +16° C und in 1300—1500 Teilen bei 100° C (ALMÉN)⁴. In Alkohol oder Äther ist es unlöslich, von Alkalien wird es leicht, von verdünnten Säuren dagegen schwer gelöst. Mit Chlorwasserstoffsäure gibt es eine kristallisierende, schwer lösliche Verbindung. Mit sehr wenig Natronlauge gibt es eine leicht kristallisierende Verbindung, die von mehr Alkali leicht gelöst wird. In Ammoniak gelöst, gibt das Xanthin mit Silbernitrat einen unlöslichen, gelatinösen Niederschlag von Xanthinsilber. Von heißer Salpetersäure wird dieser Niederschlag gelöst, und es entsteht dabei eine verhältnismäßig wenig schwer lösliche, kristallisierende Doppelverbindung. Eine wässrige Xanthinlösung wird durch essigsäures Kupferoxyd beim Kochen gefällt. Bei gewöhnlicher Temperatur wird das Xanthin von Queck-

¹ BALKE, Zur Kenntnis der Xanthinkörper. Inaug.-Dissert. Leipzig 1893; M. KRÜGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18. ² E. FISCHER, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 43; SUNDWIK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 76. Bezüglich der Synthese von Xanthin und anderen Purinen vgl. man E. FISCHER, Fußnote 2, S. 140. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 23. ⁴ Journ. f. prakt. Chem. 96.

silberchlorid und von ammoniakalischem Bleiessig gefällt. Bleiessig allein fällt es nicht.

Mit Salpetersäure in einer Porzellanschale zur Trockne abgedampft, gibt das Xanthin einen gelben Rückstand, welcher bei Zusatz von Natronlauge erst rot und dann beim Erwärmen purpurrot gefärbt wird. Bringt man in Natronlauge in einer Porzellanschale etwas Chlorkalk, rührt um und trägt das Xanthin ein, so bildet sich um die Xanthinkörnchen ein erst dunkelgrüner, bald aber sich braun färbender Hof, der dann wieder verschwindet (HOPPE-SEYLER). Wird das Xanthin in einer kleinen Schale auf dem Wasserbade mit Chlorwasser und einer Spur Salpetersäure erwärmt und eingetrocknet, so färbt sich der Rückstand, wenn er unter einer Glasglocke mit Ammoniakdämpfen in Berührung kommt, rot oder purpurviolett (Reaktion von WEIDEL). E. FISCHER¹ führt die WEIDELsche Reaktion in folgender Weise aus. Er kocht im Reagenzglaschen mit Chlorwasser oder mit Salzsäure und ein wenig Kaliumchlorat, verdampft dann vorsichtig die Flüssigkeit und befeuchtet den trockenen Rückstand mit Ammoniak.

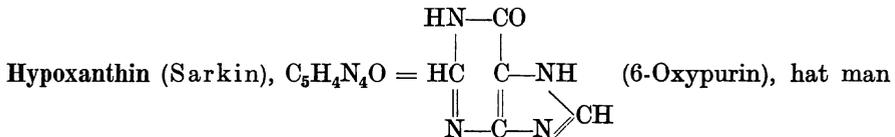


Guanin kommt in allen zellenreichen Organen vor. Es findet sich ferner in den Muskeln (in sehr kleiner Menge), in Fischschuppen und in der Schwimmblase einiger Fische als irisierende Kristalle von Guaninkalk, im Retinaepithel von Fischen, in Guano und in Spinnenexkrementen (als Hauptbestandteil derselben) und endlich angeblich auch in Menschen- und Schweineharn. Unter pathologischen Verhältnissen hat man es im leukämischen Blute und bei der Guaningicht der Schweine in deren Muskeln, Gelenken und Bändern gefunden.

Das Guanin ist ein farbloses, gewöhnlich amorphes Pulver, welches indessen aus seiner Lösung in konzentriertem Ammoniak bei der freiwilligen Verdunstung des letzteren in sehr kleinen Kristallen sich ausscheiden kann. Unter Umständen kann es nach HORBACZEWSKI auch in Drusen, die dem Kreatininchlorzink ähnlich sehen, kristallisieren. In Wasser, Alkohol und Äther ist es unlöslich. Von Mineralsäuren wird es ziemlich leicht, von Alkalien leicht, von Ammoniak aber nur äußerst schwer gelöst. Nach WULFF² lösen sich in 100 cem kalter Ammoniaklösung von resp. 1, 3 und 5% NH₃ bzw. 9, 15 und 19 mg Guanin. In heißer Ammoniaklösung ist die Löslichkeit relativ bedeutend größer. Das salzsaure Salz kristallisiert leicht und ist, seines charakteristischen Verhaltens im polarisierten Lichte wegen, zur mikroskopischen Erkennung des Guanins von KOSSEL³ empfohlen worden. Das Sulfat enthält 2 Mol. Kristallwasser, die beim Erhitzen auf 120° C vollständig entweichen, und hierdurch sowie dadurch, daß das Guanin beim Zersetzen mit Chlorwasser Guanidin liefert, unterscheidet es sich von dem 6-Amino-2-Oxypurin, welches als ein Oxydationsprodukt des Adenins aufzufassen ist und möglicherweise als Produkt des chemischen Stoffwechsels vorkommt (E. FISCHER). Das 6-Amino-2-Oxypurinsulfat enthält nur 1 Mol. Kristallwasser, das bei 120° C nicht entweicht. Von Pikrinsäure, wie auch von Metaphosphorsäure, werden selbst sehr verdünnte Guaninlösungen gefällt. Die Niederschläge können zur quantitativen Bestimmung benutzt werden. Die Silberverbindung wird von siedender Salpetersäure sehr schwer gelöst und beim Erkalten krisallisiert die

¹ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 30, S. 2236. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 17. ³ Über die chemische Zusammensetzung der Zelle. Verhandl. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin 1890—91, Nr. 5 u. 6.

Doppelverbindung leicht aus. Zu der Salpetersäureprobe verhält sich das Guanin wie das Xanthin, gibt aber mit Alkali beim Erwärmen eine mehr blauviolette Farbe. Eine warme Lösung von salzsaurem Guanin gibt mit kalt gesättigter Lösung von Pikrinsäure einen aus seideglänzenden Nadeln bestehenden, gelben Niederschlag (CAPRANICA). Mit einer Lösung von Kaliumdichromat gibt eine salzsäurehaltige Guaninlösung eine kristallinische, orangefarbene und mit einer konzentrierten Lösung von Ferrizyankalium eine gelbbraune, kristallinische Fällung (CAPRANICA). Mit Pikrolonsäure gibt es auch eine Verbindung (LEVENE)¹; es gibt die WEIDELSCHE Reaktion.

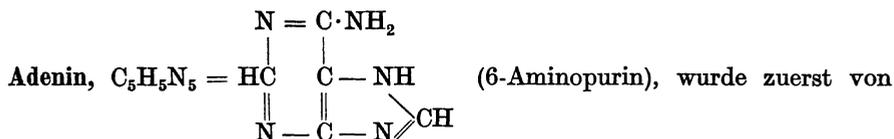


in allen kernhaltigen Organen, in Muskeln und im Fleischextrakt (als Spaltungsprodukt der Inosinsäure) gefunden. Besonders reichlich wurde dasselbe im Sperma von Lachs und Karpfen gefunden. Das Hypoxanthin fand man auch im Knochenmark, in sehr geringer Menge im normalen Harn und, wie es scheint, auch in der Milch. Im Blut und Harn Leukämischer ist es in nicht unbedeutender Menge gefunden worden. ACKERMANN² hat es bei *Melolontha vulgaris* gefunden.

Das Hypoxanthin kann man nach SUNDWIKS³ Verfahren aus Harnsäure oder Xanthin durch Erhitzen mit Ameisensäurem Salz, am einfachsten durch Erhitzen mit Chloroform in alkalischer Lösung erhalten.

Das Hypoxanthin bildet farblose, sehr kleine Kristallnadeln. Es löst sich schwer in kaltem Wasser; die Angaben über seine Löslichkeit darin sind aber einander widersprechend⁴. In siedendem Wasser löst es sich leichter, in etwa 70—80 Teilen. In Alkohol löst es sich fast gar nicht, wird aber von Säuren und Alkalien gelöst. Die Verbindung mit Chlorwasserstoffsäure kristallisiert, ist aber weniger schwer löslich als die entsprechende Xanthinverbindung. Von Ammoniak wird es leicht gelöst. Die Silberverbindung löst sich schwer in siedender Salpetersäure. Beim Erkalten scheidet sich ein aus zwei Hypoxanthinsilbernitratverbindungen bestehendes Gemenge von nicht konstanter Zusammensetzung aus. Behandelt man dieses Gemenge in der Wärme mit Ammoniak und überschüssigem Silbernitrat, so entsteht eine Hypoxanthinsilberverbindung, die nach dem Trocknen bei 120° C die konstante Zusammensetzung $2(\text{C}_5\text{H}_2\text{Ag}_2\text{N}_4\text{O}) + \text{H}_2\text{O}$ hat und zur quantitativen Bestimmung des Hypoxanthins sich eignet. Das Hypoxanthinpikrat ist schwer löslich, bringt man aber eine siedende Lösung desselben mit einer neutralen oder nur schwach sauren Lösung von Silbernitrat zusammen, so wird das Hypoxanthin fast quantitativ ausgefällt als die Verbindung $\text{C}_5\text{H}_3\text{AgN}_4\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_2(\text{NO}_2)_3\text{OH}$. Das Hypoxanthin gibt mit Metaphosphorsäure keine schwer lösliche Verbindung. Mit Salpetersäure, wie das Xanthin behandelt, gibt das Hypoxanthin einen fast ungefärbten Rückstand, welcher von Alkali beim Erwärmen nicht rot wird. Gibt nicht die WEIDELSCHE Reaktion. Nach Einwirkung von Salzsäure und Zink nimmt eine Hypoxanthinlösung bei Zusatz von überschüssigem Alkali eine erst rubinrote und dann braunrote Farbe an (KOSSEL). Nach FISCHER⁵ tritt Rotfärbung schon in der sauren Lösung auf.

¹ CAPRANICA, Zeitschr. f. physiol. Chem. 4; LEVENE, Bioch. Zeitschr. 4. ² Zeitschr. f. Biol. 75. ³ l. c. und Skand. Arch. f. Physiol. 25. ⁴ Vgl. E. FISCHER, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 30. ⁵ KOSSEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 12, S. 252; E. FISCHER, l. c.



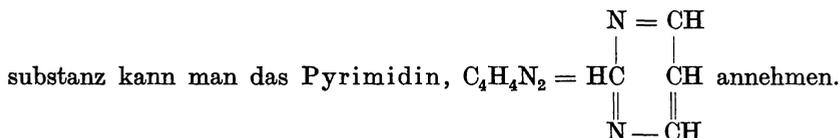
KOSSEL¹ in der Pankreasdrüse gefunden. Es findet sich in allen kernhaltigen Zellen, kommt aber in größter Menge im Sperma von Karpfen und in der Thymusdrüse vor. Es ist auch in leukämischem Harn gefunden worden (STADTHAGEN)². D. ACKERMANN³ hat es bei Wirbellosen gefunden. In reichlichen Mengen kann man es aus Teeblättern gewinnen.

Das Adenin kristallisiert mit 3 Mol. Kristallwasser in langen Nadeln, die allmählich an der Luft, aber viel rascher beim Erwärmen undurchsichtig werden. Erwärmt man die Kristalle langsam in einer zur Lösung ungenügenden Menge Wasser, so werden sie bei +53° C plötzlich getrübt — eine für das Adenin charakteristische Reaktion. Das Adenin löst sich in 1086 Teilen kalten Wassers, in warmem Wasser ist es viel leichter löslich. Es ist unlöslich in Äther, aber etwas löslich in heißem Alkohol. In Säuren und Alkalien löst es sich leicht. Von Ammoniaklösung wird es leichter als Guanin, aber schwerer als Hypoxanthin gelöst. Die Silberverbindung des Adenins ist schwer löslich in warmer Salpetersäure und beim Erkalten scheidet sich ein kristallisierendes Gemenge von Adeninsilbernitrat aus. Mit Pikrinsäure gibt das Adenin eine schwer lösliche Verbindung, $C_5H_5N_5 \cdot C_6H_2(NO_2)_3OH$, welche leichter als das Hypoxanthin-pikrat sich ausscheidet und zur quantitativen Bestimmung des Adenins benutzt werden kann. Es gibt ebenfalls ein Adeninquicksilberpikrat. Mit Metaphosphorsäure gibt das Adenin, wenn die Lösung nicht zu verdünnt ist, einen im Überschuß der Säure löslichen Niederschlag. Das salzsaure Adenin gibt mit Goldchlorid eine, teils in blattförmigen Aggregaten und teils in würfelförmigen oder prismatischen Kristallen, oft mit abgestumpften Ecken, sich ausscheidende Doppelverbindung, die zur mikroskopischen Erkennung des Adenins geeignet ist. Der Salpetersäureprobe und der WEIDELschen Probe gegenüber verhält sich das Adenin wie das Hypoxanthin. Dasselbe gilt auch von dem Verhalten zu Salzsäure und Zink mit darauffolgendem Alkalizusatz.

Bezüglich der Darstellung der Purinbasen aus tierischen Organen und ihrer quantitativen Bestimmung wird auf ABDERHALDEN, Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden und andere größere Handbücher hingewiesen. Bezüglich der Purinstoffe im Harn vgl. man Kapitel 15.

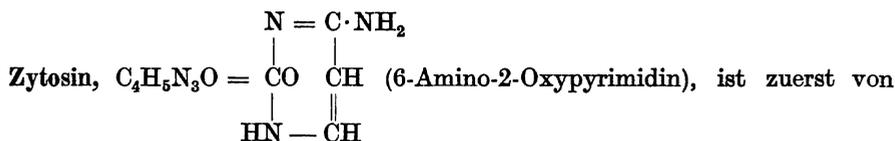
3. Pyrimidinbasen.

Diese Stoffe stehen in naher Beziehung zu den Purinen und als ihre Mutter-



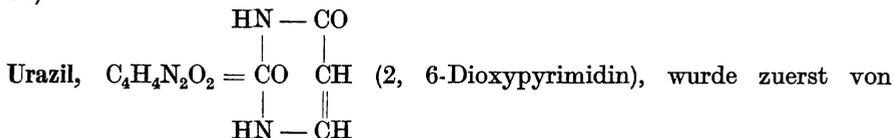
Die aus Nukleinsäuren erhaltenen Pyrimidinbasen sind Zytosin, Urazil und Thymin.

¹ Vgl. Zeitschr. f. physiol. Chem. 10 u. 12. ² VIRCHOWS Arch. 109. ³ Zeitschr. f. Biol. 74, 75.



KOSSEL und NEUMANN aus Thymusnukleinsäure und darauf von KOSSEL und STEUDEL u. a. aus verschiedenen Nukleinsäuren dargestellt worden. WHEELER und JOHNSON¹ haben es auch synthetisch dargestellt. Von salpetriger Säure wird es in Urazil übergeführt.

Die freie Base ist schwer löslich in Wasser (129 Teilen) und kristallisiert in dünnen, perlmutterglänzenden Blättchen. Sie ist unlöslich in Äther, schwer löslich in Alkohol. Die Platinchloriddoppelverbindung, das ebenfalls kristallisierende Pikrat, das Nitrat und das Pikrolonat sind für die Erkennung des Zytosins von Bedeutung. Die Base wird von Phosphorwolframsäure und von Silbernitrat (mit überschüssigem Bariumhydroxyd) gefällt, was zum Nachweis derselben von Bedeutung ist (KUTSCHER). Jodwismut-Jodkalium gibt einen ziegelroten Niederschlag. Das Zytosin gibt mit Chlorwasser und Ammoniak die Murexidreaktion (vgl. Kapitel 15) und ebenso die unten (s. Urazil) zu beschreibende Reaktion von WHEELER und JOHNSON. Mit dem Salze Natrium-pentazyano-aquo-ferroat = $Na_3 \left[Fe \begin{smallmatrix} (CN)_5 \\ H_2O \end{smallmatrix} \right] + 7 H_2O$ gibt es nach O. BAUDISCH² eine rote Verbindung zum Unterschied von dem Urazil, welches damit eine tiefgrüne Verbindung gibt. Bezüglich der Darstellung von Zytosin vergleiche man KOSSEL und STEUDEL (Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 37 u. 38) und KUTSCHER (ebenda Bd. 38).



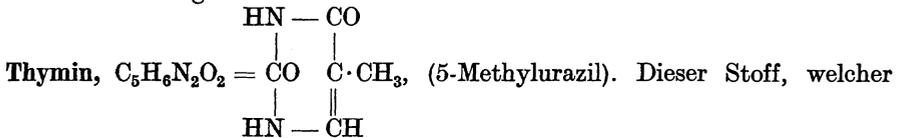
ASCOLI und KOSSEL aus Hefenukleinsäure gewonnen und ist später aus verschiedenen zusammengesetzten Nukleinsäuren, wahrscheinlich oft als sekundäres, aus dem Zytosin entstandenes Spaltungsprodukt erhalten worden. Die synthetische Darstellung desselben wurde zuerst von E. FISCHER und ROEDER³ ausgeführt.

Das Urazil kristallisiert in rosettenförmig angeordneten Nadeln. Beim vorsichtigen Erhitzen sublimiert es zum Teil unzersetzt, entwickelt aber auch rote Dämpfe und zersetzt sich zum Teil. Es ist leicht löslich in heißem und schwer in kaltem Wasser, löst sich aber fast gar nicht in Alkohol und Äther. Von Ammoniak wird es leicht gelöst. Es wird von Merkurinitrat gefällt, nicht aber von Phosphorwolframsäure. Von Silbernitratlösung wird es erst nach vorsichtigem Zusatz von Ammoniak oder Barytwasser gefällt. Der Niederschlag ist in überschüssigem Ammoniak leicht löslich. Urazil gibt die WEDELSche Reaktion und die folgende Reaktion von WHEELER und T. B. JOHNSON⁴. Versetzt man die Urazillösung mit Bromwasser bis zu bleibender Trübung und setzt darauf überschüssiges Barytwasser hinzu, so entsteht fast augenblicklich ein purpurfarbener oder violetter Niederschlag bzw. bei stärkerer Verdünnung eine entsprechende Färbung. Diese Reaktion, welche, wie oben bemerkt, auch das Zytosin gibt, beruht darauf, daß erst Dibromoxyhydrourazil und dann aus ihm

¹ Amer. chem. Journ. 29. ² Journ. of biol. Chem. 60. ³ ASCOLI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 31; KOSSEL und STEUDEL ebenda 37; LEVENE ebenda 38 u. 39; FISCHER und ROEDER, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 34. ⁴ Journ. of biol. Chem. 3.

durch das Barythydrat erst Isodialur- und darauf Dialursäure entstehen, welche beide die Färbung geben. Bezüglich der Darstellung des Urazils vergleiche man KOSSEL und STEUDEL (Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 37, S. 245).

Wird Zytosin mit dem System NaHCO_3 , FeSO_4 unter Schütteln mit Luft behandelt, so geht es nach BAUDISCH¹ in Urazil über, wobei die NH_2 -Gruppe NH_3 gibt. Es entsteht dann ein leicht oxydabler Komplex, welcher durch Autoxydation allmählich die tiefrote Lösung des komplexen Ferrosalzes der Isobarbitursäure gibt. Bei fortgesetzter Autoxydation entsteht eine schön gelb gefärbte Lösung. Sowohl Zytosin wie Urazil geben diese Reaktion; das Zytosin gibt aber viel rascher den gelben Farbstoff, weil das gebildete NH_3 als Katalysator die Reaktion beschleunigt.



mit dem von SCHMIEDEBERG aus Salmonukleinsäure dargestellten Nukleosin identisch ist, wurde aus Thymusnukleinsäure zuerst von KOSSEL und NEUMANN isoliert und ist dann von anderen Forschern, namentlich LEVENTE, aus verschiedenen tierischen Nukleinsäuren dargestellt worden. E. FISCHER und ROEDER und später GERNGROSS² haben es synthetisch dargestellt.

Das Thymin kristallisiert in sternförmig oder dendritisch gruppierten kleinen Blättchen oder (selten) in kurzen Nadeln (GULEWITSCH)³. Es sintert bei 318° , schmilzt bei gegen 321° und sublimiert. In kaltem Wasser ist es schwer, in heißem leicht und in Alkohol ziemlich schwer löslich. Zu Silbernitratlösung und Ammoniak oder Barytwasser verhält es sich wie Urazil. Von Phosphorwolframsäure kann das Thymin wenigstens in unreinem Zustande gefällt werden. Bromwasser wird entfärbt unter Bildung von Bromthymin. Zur Erkennung dient die Sublimierbarkeit, das Verhalten zu Silbernitrat und die folgende Reaktion von BAUDISCH und T. B. JOHNSON⁴. Die Lösung von Thymin in Wasser wird mit NaHCO_3 und FeSO_4 versetzt und mit Luft geschüttelt. Das Filtrat wird durch Erwärmen konzentriert, wobei Azetol, Harnstoff und Brenztraubensäure gebildet werden. Das Azetol wird mit o-Aminobenzaldehyd, welches fluoreszierendes 3-Oxy-chinaldin gibt, nachgewiesen. Zum Nachweis von dem Harnstoffe dient Xanthhydrol und zu dem der Brenztraubensäure die Indigoprobe mit o-Nitrobenzaldehyd.

Bezüglich der Darstellungsmethode vergleiche man KOSSEL und NEUMANN (l. c.) und W. JONES (Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 29, S. 461).

Die Purin- und Pyrimidinstoffe stehen sowohl chemisch als physiologisch in enger Beziehung zueinander, und aus dem Grunde hat man wiederholt die Frage aufgeworfen, ob nicht die Pyrimidinbasen, wenigstens zum Teil, als Laborationsprodukte aus den Purinbasen durch Säurewirkung entstehen. Bisher liegen aber keine überzeugenden Untersuchungen zugunsten dieser Ansicht vor, während dagegen andere, namentlich diejenigen von STEUDEL⁵ einer solchen Ansicht widersprechen.

¹ Journ. of biol. Chem. 60. ² SCHMIEDEBERG, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 37; KOSSEL und NEUMANN, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 26 u. 27; FISCHER und ROEDER ebenda 34; GERNGROSS ebenda 38. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 27. ⁴ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 55. ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 51 u. 53.

Drittes Kapitel.

Die Kohlehydrate.

Die mit diesem Namen bezeichneten Stoffe kommen besonders reichlich in dem Pflanzenreiche vor. Wie die Proteinstoffe die Hauptmasse der festen Teile der tierischen Gewebe bilden, so stellen nämlich die Kohlehydrate ihrerseits die Hauptmasse der Trockensubstanz des Pflanzenleibes dar. In dem Tierreiche kommen sie dagegen verhältnismäßig spärlich, teils frei und teils als Bestandteile mehr komplexer Moleküle, der Proteide, vor. Als Nahrungsmittel sind sie sowohl für Menschen wie für Tiere von außerordentlich großer Bedeutung.

Die Kohlehydrate enthalten nur Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff. Die zwei letztgenannten Elemente finden sich in der Regel in ihnen in derselben Relation wie im Wasser, also in der Relation 2:1; und dies ist der Grund, warum man ihnen seit alters her den Namen Kohlehydrate gegeben hat. Dieser Name ist indessen nicht ganz zutreffend, denn abgesehen davon, daß es Stoffe gibt, welche, wie die Essigsäure und Milchsäure, keine Kohlehydrate sind und dennoch Sauerstoff und Wasserstoff in derselben Relation wie das Wasser enthalten, kennt man auch Zucker (die Methylpentosen $C_6H_{12}O_5$), welche die fraglichen Elemente in einem anderen Verhältnisse enthalten. Früher glaubte man auch die Kohlehydrate als Stoffe charakterisieren zu können, die im Moleküle 6 Atome Kohlenstoff oder ein Vielfaches davon enthalten, aber auch diese Anschauung ist nicht stichhaltig. Man kennt nämlich wahre Kohlehydrate, die weniger als 6, aber auch solche, die 7, 8 und 9 Kohlenstoffatome im Moleküle enthalten.

Äußere Eigenschaften oder Charaktere, welche allen Kohlehydraten gemeinsam sind und sie als eine besondere Gruppe von anderen Stoffen unterscheiden, gibt es ebenfalls nicht, denn die verschiedenen Kohlehydrate sind hinsichtlich ihrer äußeren Eigenschaften in vielen Fällen sehr verschiedenartig. Unter solchen Umständen muß es schwierig sein, eine zutreffende Definition der Kohlehydrate zu geben.

In chemischer Hinsicht kann man indessen sagen, daß alle Kohlehydrate aldehyd- oder ketonartige Derivate mehrwertiger Alkohole sind. Die einfachsten Kohlehydrate, die einfachen Zuckerarten oder Monosaccharide, sind nämlich entweder Aldehyde oder Ketone derartiger Alkohole, und die mehr zusammengesetzten Kohlehydrate scheinen durch Anhydridbildung aus jenen entstanden zu sein. Tatsache ist es jedenfalls, daß die mehr zusammengesetzten Kohlehydrate bei der Hydrolyse entweder je zwei oder auch mehrere Moleküle von einfachen Zuckerarten liefern können.

Dem nun Gesagten entsprechend kann man auch die Kohlehydrate auf drei Hauptgruppen verteilen, nämlich: 1. *Einfache Zuckerarten*, Monosaccharide, 2. *zusammengesetzte Zuckerarten*, Disaccharide, Trisaccharide und kristallisierende Polysaccharide und 3. nicht kristallisierende oder *kolloide Polysaccharide*. Unter

diesen Gruppen sind die Monosaccharide, Disaccharide und kolloiden Polysaccharide von besonderer tierphysiologischer Bedeutung.

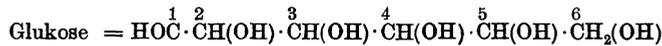
Unsere Kenntnis von den Kohlehydraten und deren Strukturverhältnissen ist in neuerer Zeit, dank den bahnbrechenden Untersuchungen von KILLIAN¹, und ganz besonders von E. FISCHER², höchst bedeutend erweitert worden.

Da die Kohlehydrate hauptsächlich im Pflanzenreiche vorkommen, kann es selbstverständlich nicht hier am Platze sein, eine ausführliche Besprechung der zahlreichen bekannten Kohlehydrate zu geben. Dem Plane dieses Buches gemäß wird hier nur eine kurzgedrängte Übersicht geliefert und es können hierbei nur diejenigen Kohlehydrate berücksichtigt werden, die entweder im Tierreiche vorkommen oder als Nährstoffe für Menschen und Tiere von besonderer Bedeutung sind.

I. Monosaccharide.

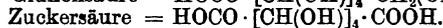
Sämtliche Zuckerarten werden hinsichtlich der Nomenklatur durch die Endung „ose“ charakterisiert, die an einen die Herkunft oder andere Beziehungen andeutenden Stamm angefügt wird. Je nach der Anzahl der in dem Moleküle vorkommenden Kohlenstoffatome kann man dementsprechend auch die Monosaccharide in Triosen, Tetrosen, Pentosen, Hexosen, Heptosen usw. einteilen.

Sämtliche Monosaccharide sind entweder Aldehyde oder Ketone mehrwertiger Alkohole. Jene Zuckerarten werden *Aldosen*, diese dagegen *Ketosen* genannt. Die gewöhnliche Glukose ist also z. B. eine Aldose, die Fruktose dagegen eine Ketose. Diese Verschiedenheit findet in den Strukturformeln der zwei Zuckerarten ihren Ausdruck:



Die Kohlenstoffatome werden nunmehr in angegebener Weise mit Ziffern 1—6 bezeichnet.

Auch bei der Oxydation kommt dieser Unterschied zum Vorschein. Die Aldosen kann man nämlich hierbei in Oxysäuren von gleicher Kohlenstoffzahl überführen, die Ketosen dagegen nur in Säuren von niedriger Kohlenstoffzahl. Bei milder Oxydation liefern die Aldosen Monokarbonsäuren, bei kräftiger Oxydation dagegen Dikarbonsäuren. So liefert die gewöhnliche Glukose im ersteren Falle Glukonsäure und im letzteren Zuckersäure.



Die Monokarbonsäuren gehen leicht in ihre Anhydride (Laktone) über, welche letztere dadurch von besonderem Interesse sind, daß sie, wie FISCHER gezeigt hat, durch naszierenden Wasserstoff in die entsprechenden Aldehyde, d. h. in die entsprechenden Aldosen, übergehen.

Durch naszierenden Wasserstoff kann man die Monosaccharide in die entsprechenden mehrwertigen Alkohole überführen. So geht die Arabinose, welche eine Pentose, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_5$, ist, in den fünfwertigen Alkohol Arabit, $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}_5$, über. Die zwei Hexosen Glukose und Galaktose, $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$, gehen in die entsprechenden zwei Hexite Sorbit und Dulzit, $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6$, über. Die Ketosen dagegen liefern, infolge ihrer Konstitution, unter ähnlichen Verhältnissen ein Gemenge von zwei Alkoholen; aus der d-Fruktose entsteht z. B. ein Gemenge von l-Sorbit

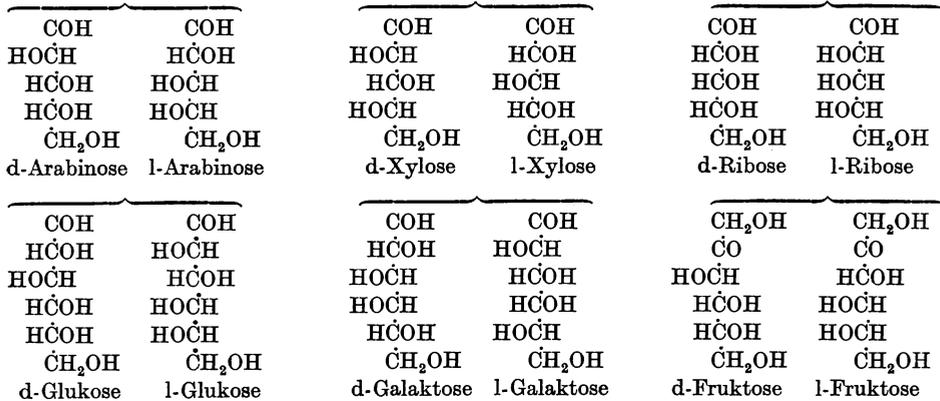
¹ Vgl. Ber. d. d. chem. Gesellsch. 18, 19 u. 20. ² Vgl. besonders E. FISCHERS Vortrag: „Synthesen in der Zuckergruppe“ ebenda 23, S. 2114. Vorzügliche Arbeiten über die Kohlehydrate sind: „Kurzes Handb. d. Kohlehydrate“ von B. TOLLENS, 3. Aufl., Leipzig 1914, welche Arbeit auch ein sehr vollständiges Literaturverzeichnis enthält.

und d-Mannit. Durch vorsichtige Oxydation der mehrwertigen Alkohole kann man umgekehrt die entsprechenden Zucker darstellen.

Unter den Monosacchariden kommen zahlreiche Isomeren vor. Diese können, wie bei den Aldosen und Ketosen, durch eine verschiedene Konstitution bedingt sein; in den meisten Fällen handelt es sich aber um durch die Gegenwart von asymmetrischen Kohlenstoffatomen bedingte Stereoisomeren.

Da die Monosaccharide, von den Triosen an, sog. asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, müssen sie als optisch aktive Stoffe in einer rechtsdrehenden, einer linksdrehenden und einer optisch inaktiven Form (Razemform), welche ein Gemisch oder eine Verbindung von der rechts- und der linksdrehenden Form zu gleichen Teilen darstellt, auftreten können. Mit der Anzahl der asymmetrischen Kohlenstoffatome wächst bekanntlich die Anzahl der möglichen stereoisomeren Formen; und da die Anzahl derselben nach VAN'T HOFF 2^n ist, wenn n die Anzahl der asymmetrischen Kohlenstoffatome bezeichnet, so müssen also z. B. von den Aldoexosen, welche 4 asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, $2^4 = 16$ stereochemisch verschiedene Formen existieren können. Es sind in der Tat von diesen schon 12 dargestellt worden, deren geometrischer Aufbau aufgeklärt ist und für welche FISCHER Konfigurationsformeln aufgestellt hat.

Da man diese Verhältnisse als allgemein bekannt voraussetzen kann, werden hier als Beispiele nur die Konfigurationsformeln der in tierphysiologischer Hinsicht wichtigsten Pentosen und Hexosen angeführt.



Es liegt nahe zur Hand, die Kohlehydrate, je nachdem sie linksdrehend (lävogyr), rechtsdrehend (dextrogyr) oder razemisch sind, mit den Buchstaben l, d und r oder dl zu bezeichnen. Dies trifft nun auch allerdings in gewissen Fällen zu, indem z. B. die rechtsdrehende Glukose als d-Glukose und die linksdrehende als l-Glukose bezeichnet wird; aber diese Zeichen haben, in Übereinstimmung mit dem Vorschlage von E. FISCHER, nicht diesen, sondern einen ganz anderen Sinn. FISCHER bezeichnet nämlich hierdurch nicht das optische Verhalten, sondern die Zusammengehörigkeit verschiedener Zuckerarten untereinander. So bezeichnet er z. B. die linksdrehende Fruktose nicht als l-Fruktose, sondern als d-Fruktose, um dadurch ihre nahe Beziehung im sterischen Bau (siehe oben) zu der rechtsdrehenden d-Glukose anzuzeigen. Diese Bezeichnungsweise ist allgemein akzeptiert worden, und die obengenannten Zeichen sagen also nur in gewissen Fällen etwas über das optische Verhalten aus.

Als „spez. Drehung“ bezeichnet man die Ablenkung in Kreisgraden, welche bei einer Röhrenlänge von 1 dm bewirkt wird durch eine Lösung, die in 1 ccm 1 g Substanz enthält. Die Ablesung geschieht nunmehr allgemein bei + 20° C

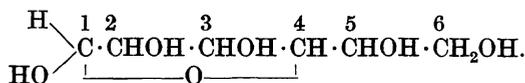
und meistens bei homogenem Natronlicht. Die spez. Drehung, bei dieser Beleuchtung mit $(\alpha)D$ bezeichnet, drückt man also durch die Formel $(\alpha)D = \pm \frac{\alpha}{p \cdot l}$ aus, in welcher α die abgelesene Drehung, l die Länge der Röhre in dem und p die Gewichtsmenge Substanz in g in l ccm Lösung bedeutet. Umgekehrt läßt sich, wenn die spez. Drehung bekannt ist, der Gehalt P an Substanz in 100 ccm nach der Formel $P = \frac{100 \alpha}{s \cdot l}$ berechnen, in welcher s die bekannte spez. Drehung bedeutet.

Zur Bestimmung der Änderungen der spez. Drehung bei verschiedenen Konzentrationen muß man den Gehalt an Substanz in Gramm in 1 g der Lösung (p) und das spez. Gewicht der letzteren (d) bis $20^\circ C$ kennen. Man berechnet die Drehung nach der Formel $(\alpha)D = \pm \frac{\alpha}{p \cdot l \cdot d}$.

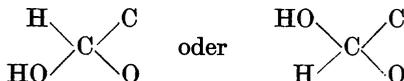
Eine frisch bereitete Lösung einer Substanz zeigt oft eine andere Drehung als wenn sie einige Zeit gestanden hat (Mutarotation). Den richtigen Wert, welcher nach hinreichend langem Stehen auftritt, erhält man sogleich nach dem Aufkochen oder nach Zusatz von sehr wenig Ammoniak¹.

Um die Mutarotation zu erklären, nimmt HUDSON an, daß die Aldosen in zwei isomere Formen von verschiedener spez. Drehung existieren, welche beim Auflösen durch eine reversible Reaktion ineinander übergehen können².

Der Traubenzucker existiert in einer frisch bereiteten Lösung fast nur in einer stark rechtsdrehenden Form, der sog. α -D-Glukose, mit der spez. Drehung 109° . Beim Aufbewahren der Lösung geht diese zum Teil in die schwächer drehende β -Form über (spez. Drehung = 20°)³, und beim Gleichgewicht ist die spez. Drehung = $52,5^\circ$. Die beim Gleichgewicht vorhandene Mischung von α - und β -Form wird oft als γ -Form bezeichnet. Die gewöhnlich angegebene spez. Drehung eines mutarotierenden Zuckers ist mit dieser γ -Form erhalten worden. Die zwei Formen α - und β - kommen dadurch zustande, daß zwischen dem endständigen Kohlenstoffatom 1 in der Aldehydgruppe und dem Kohlenstoffatom 4 eine laktonartige Bindung existiert nach der Formel



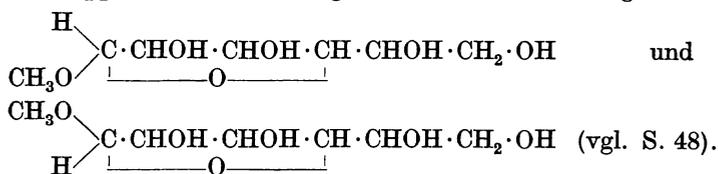
Dadurch wird auch das endständige Kohlenstoffatom asymmetrisch, und je nachdem die Lagerung der an diesem Kohlenstoffatom gebundenen Atome



ist, erhält man die zwei Formen. Der Unterschied im Drehungsvermögen der zwei Formen liegt nach HUDSON an dem eben besprochenen C-Atom. Ist das Drehungsvermögen dieses C-Atoms in der α -Form = A , so ist es in der β -Form = $-A$. Wenn der Einfluß des übrigen Komplexes, der in den beiden Formen derselbe ist, = B ist, so wird das molekulare Drehungsvermögen der α -Form = $B + A$ und das der β -Form = $B - A$ und die Differenz der beiden molekularen Drehungsvermögen $B + A - (B - A)$ wird = $2A$. Die stärker rechtsdrehende Form der Mutarotation zeigenden Stoffe nennt man nach dem Vorschlag von HUDSON die α -Form für den Fall, daß sie nach FISCHERS Terminologie als d-Verbindungen

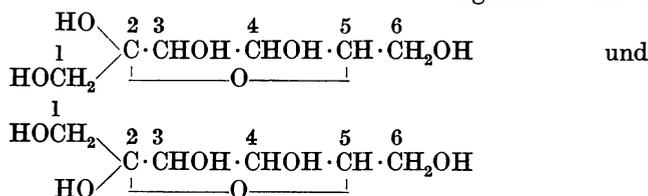
¹ In bezug auf die Geschichte der Mutarotation siehe HUDSON, Journ. amer. chem. Soc. **32**, 889. ² Journ. amer. chem. Soc. **31**, 66, 655 (1909). ³ ROUX, Ann. chim. phys. **30**, 422 (1903).

zu bezeichnen sind. Bei den l-Verbindungen ist die α -Form die stärker linksdrehende. Von Glukose, Galaktose, Arabinose, Rhamnose und Laktose hat TANRET zwei isomere Formen darstellen können, welche ineinander übergangen¹. HUDSON berechnete aus dem bekannten Drehungsvermögen dieser Stoffe, daß die Differenzen der molekularen Drehungsvermögen der α - und β -Formen bei d-Glukose, d-Galaktose, l-Arabinose und d-Laktose durch etwa dieselben Zahlen repräsentiert wurden, was sehr zugunsten der obigen Theorie sprach. Doch wird dieselbe Zahl nicht erhalten, wenn an dem asymmetrischen Endatom Substitution stattgefunden hat. Die zwei Formen von d-Glukose entsprechen nach E. F. ARMSTRONG den von E. FISCHER synthetisch hergestellten α - und β -Methyl-Glykosiden. Die chemischen Formeln dieser Glykoside werden also aus den α - bzw. β -Formen der d-Glukose in der Weise erhalten, daß die Methylgruppe CH_3 anstatt H in der OH-Gruppe an dem endständigen Kohlenstoffatome eingeführt wird:



Die α -Form der Glykoside wird durch Hefe und die β -Form durch Emulsin aufgespalten². Deshalb ist man gegenwärtig geneigt anzunehmen, daß auch andere Verbindungen, welche unter Freiwerden von Glukose aufgespalten werden, α -Glukose enthalten, wenn die Aufspaltung unter Einwirkung von Hefe geschieht, und β -Glukose, wenn Emulsin die Spaltung vermitteln kann. Wie KUHN hervorgehoben hat, scheint es doch richtiger, die Änderung der Drehung zu beobachten. Bei einer Verminderung der anfänglichen Drehung liege die α -Form vor, bei einer Drehungszunahme die β -Form. In der Weise konnte KUHN nachweisen, daß im Amygdalin die β -Form vorhanden ist³.

Auch die Ketose d-Fruktose zeigt Mutarotation, die man sich auch durch das Vorhandensein von zwei isomeren Formen in etwa folgender Weise erklärt:



(vgl. die Fruktoseformel S. 151).

Ebenso wie die gewöhnlichen Aldehyde und Ketone können auch die Zuckerarten Zyanwasserstoff aufnehmen. Es werden hierbei Zyanhydrine gebildet. Diese Additionsprodukte sind von besonderem Interesse dadurch, daß sie die künstliche Darstellung von kohlenstoffreicheren Zuckerarten aus kohlenstoffärmeren ermöglichen.

Geht man z. B. von der Glukose aus, so entsteht aus ihr durch Anlagerung von Zyanwasserstoff Glukozyanhydrin nach dem Schema: $\text{HOC} \cdot [\text{CH}(\text{OH})]_4 \cdot \text{CH}_2(\text{OH}) + \text{HCN} = \text{CN}(\text{HO})\text{CH}[\text{CH}(\text{OH})]_4 \cdot \text{CH}_2(\text{OH})$. Durch Verseifung geht aus ihm die entsprechende Oxysäure hervor: $\text{CN} \cdot (\text{OH})\text{CH} \cdot [\text{CH}(\text{OH})]_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH} + 2 \text{H}_2\text{O} = \text{HOCO} \cdot \text{CH}(\text{OH})[\text{CH}(\text{OH})]_4 \cdot \text{CH}_2(\text{OH}) + \text{NH}_3$. Aus dem Laktone dieser Säure erhält man dann durch Einwirkung von naszierendem Wasserstoff die

¹ Bull. soc. chim. 13, 728 (1895); 15, 195, 349 (1896). ² Journ. chem. Soc. 83, 1305 (1903). ³ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 56, 857 (1923).

Glukoheptose, $C_7H_{14}O_7$ und nach diesem Prinzipie ist der Aufbau von Zuckern bis zur Neun-Kohlenstoffreihe durchgeführt worden.

Mit Hydroxylamin geben die Monosaccharide die entsprechenden Oxime, die Glukose z. B. Glukosoxim $H\cdot O\cdot N:CH[CH(OH)]_4\cdot CH_2(OH)$. Diese Verbindungen sind von Wichtigkeit dadurch, daß sie, wie WOHL¹ gefunden hat, einen Ausgangspunkt für den Abbau der Zuckerarten, d. h. für die Darstellung von kohlenstoffärmeren Zuckerarten aus kohlenstoffreicheren, z. B. Pentosen aus Hexosen, darstellen.

Ausgehend von den Kohlehydratmonokarbonsäuren kann man ferner unter Abspaltung von den Elementen der Ameisensäure, teils nach RUFF mit Hydroperoxyd und katalytisch wirkendem Ferrisalz und teils nach NEUBERG² durch Anwendung der Elektrolyse, eine Verkürzung der Kohlenstoffkette mit Bildung der nächstniedrigeren Aldose bewirken. In der letztgenannten Weise kann man nach NEUBERG den stufenweisen Abbau der Glukose bis zu Formaldehyd durchführen.

Durch die Einwirkung von Alkalien, selbst in kleinen Mengen, wie auch von Karbonaten und Bleihydroxyd kann, wie LOBRY DE BRUYN und ALBERDA VAN EKENSTEIN³ gezeigt haben, eine wechselseitige Umwandlung von Zuckerarten wie d-Glukose, d-Fruktose und d-Mannose ineinander stattfinden, und hierbei entsteht aus je einer dieser drei Zuckerarten die beiden anderen, so daß man nach einiger Zeit alle drei Zucker in der Lösung hat.

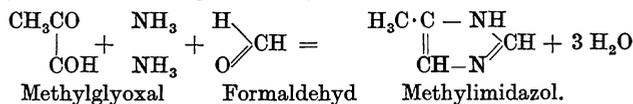
Ein Übergang verschiedener Zuckerarten ineinander kommt auch im Tierkörper vor. NEUBERG und MAYER⁴ haben nämlich in Versuchen an Kaninchen den direkten teilweisen Übergang der verschiedenen Mannosen in die entsprechenden Glukosen verfolgen können. Ein anderes Beispiel liefert, wie es scheint, die Bildung von Galaktose (bzw. Milchzucker) aus der Glukose in der Milchdrüse.

Durch stärkere Alkalieinwirkung werden die Zuckerarten zersetzt; es können dabei Milchsäure und viele andere Produkte entstehen.

Mit Ammoniak können Zuckerarten Verbindungen eingehen, die man als Osamine aufgefaßt hat (LOBRY DE BRUYN), die aber nach E. FISCHER⁵ zum Unterschied von den wahren Osaminen besser Osimine genannt wurden. Aus einem solchen Osimin kann man durch Einwirkung von Ammoniak und Blausäure die entsprechende Osaminsäure erhalten, aus deren Salzsäurelaktone durch Reduktion mit Natriumamalgam Osamin entsteht. In dieser Weise haben E. FISCHER und LEUCHS, ausgehend von d-Arabinose, erst d-Arabinosimin, dann d-Glukosaminsäure und endlich aus ihrem Laktone, das im Tierreich vorkommende d-Glukosamin künstlich dargestellt. In ähnlicher Weise erhielten sie aus l-Arabinose l-Glukosamin⁶.

Aus Glukose erhielten KNOOP und WINDAUS⁷ durch Einwirkung von Zinkhydroxyd in Ammoniak bei Zimmertemperatur in großer Menge Methylimidazol,
$$\begin{array}{c} H_3C - C - NH \\ || \quad \diagup \\ CH - N \quad CH \end{array}$$

dessen Bildung man in der Weise sich vorstellen kann, daß aus dem Zucker Methylglyoxal entsteht. Aus diesem oder aus dem Zucker wird dann Formaldehyd gebildet, welcher mit dem Methylglyoxal unter Bildung von Methylimidazol nach der folgenden Gleichung reagiert:



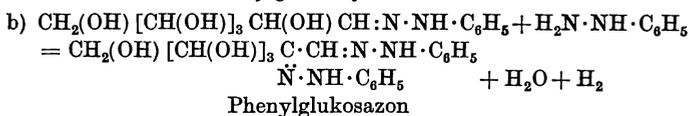
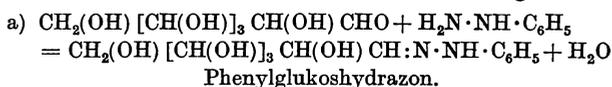
Durch diese Imidazolbildung ist eine genetische Beziehung der Kohlehydrate zu dem Histidin und den Purinstoffen wahrscheinlich geworden.

¹ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 26, 730. ² O. RUFF ebenda 31 u. 32; C. NEUBERG, Bioch. Zeitschr. 7. ³ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 28, 3078; Bull. soc. chim. (3) 15; Chem. Zentralbl. 1896, 2 u. 1897, 2. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 37. ⁵ LOBRY DE BRUYN, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 28; E. FISCHER ebenda 35. ⁶ Ebenda 35, 3787; 36, 24 (1903). ⁷ Ebenda 38 und HOFMEISTERS Beiträge 6.

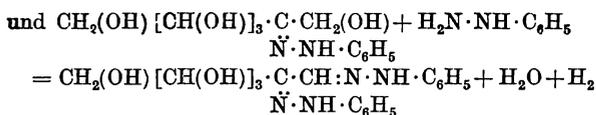
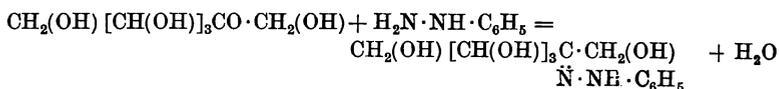
Als Derivate mehrwertiger Alkohole bilden die Zucker auch Ester, unter denen man besonders die Benzoyl ester zum Nachweis und Isolierung von Zuckerarten und auch anderen Kohlehydraten benutzt hat. Zu den Säureestern der Zuckerarten gehören wahrscheinlich die Nukleinsäuren, welche in dem Falle als komplizierte Phosphorsäureester anzusehen sind, und ferner, als Schwefelsäureester, vielleicht die Chondroitinschwefelsäure und die Glukothionsäuren. Die Natur dieser zwei Gruppen von Schwefelsäureestern ist jedoch fast ganz unbekannt.

Die Zuckerarten können aber auch mit anderen Stoffen und miteinander zu ätherartigen Verbindungen zusammentreten. Durch Einwirkung von Salzsäure als Katalysator können, wie E. FISCHER und seine Mitarbeiter gezeigt haben, Zuckerarten unter Austritt von Wasser mit anderen Stoffen zu laktonartig gebauten Verbindungen, die man Glykoside nennt, sich vereinigen (vgl. S. 48 und 153). Solche Glykoside, welche meistens Verbindungen mit aromatischen Substanzen sind, kommen sehr verbreitet im Pflanzenreiche vor. Auch die mehr zusammengesetzten Kohlehydrate können nach FISCHER als Glykoside der Zucker angesehen werden. So ist beispielsweise die Maltose das Glukosid und der Milchzucker das Galaktosid des Traubenzuckers. Die Glykoside können sowohl durch chemische Agenzien — verdünnte Mineralsäuren — wie durch Enzyme in ihre Komponenten aufgespalten werden. Die zusammengesetzten Zucker liefern dabei einfache Zuckerarten und die anderen neben einer Zuckerart Verbindungen, welche der aromatischen Reihe oder der Fettreihe angehören. Ein längst bekanntes Beispiel einer Zersetzung der letzteren Art ist die Spaltung des Amygdalins (vgl. S. 46 u. 47).

Mit Phenylhydrazin oder substituierten Phenylhydrazinen geben die Zuckerarten unter Wasserbildung erst Hydrazone, aus denen dann unter weiterer Einwirkung von Hydrazin beim Erwärmen in essigsaurer Lösung Osazone entstehen. Die Reaktion verläuft für die Aldosen nach folgendem Schema:



und für Ketosen nach dem Schema:



Der Wasserstoff wird indessen nicht frei, sondern wirkt auf ein zweites Molekül Phenylhydrazin ein und spaltet es in Anilin und Ammoniak. $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 + \text{H}_2 = \text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 + \text{NH}_3$.

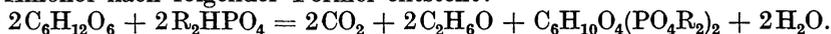
Wie aus dem Reaktionsschema ersichtlich ist, liefern die Aldosen und Ketosen dasselbe Osazon, während die Hydrazone verschiedenartig sind.

Die Osazone, welche von noch größerer Bedeutung als die Hydrazone sind, erhält man meistens als gelbgefärbte, kristallinische Verbindungen, die durch Schmelzpunkt, Löslichkeit und optisches Verhalten voneinander sich unterscheiden und infolge hiervon für die Charakterisierung der einzelnen Zuckerarten eine große Bedeutung gewonnen haben. Sie sind aber auch in anderen

Hinsichten von großer Wichtigkeit für das Studium der Kohlehydrate geworden. Sie eignen sich nämlich sehr gut zur Abscheidung der Zuckerarten aus Lösungen, in denen diese zusammen mit anderen Stoffen vorkommen, und sie sind ferner auch für die künstliche Darstellung der Zuckerarten von Bedeutung. Bei der Spaltung durch kurz dauerndes gelindes Erwärmen mit rauchender Salzsäure (für Disaccharide noch besser mit Benzaldehyd)¹, geben sie nämlich sog. Osone, welche durch Reduktion in Zuckerarten, am öftesten in Ketosen übergehen. Viel leichter können die Hydrazone in die entsprechenden Zucker zurückverwandelt werden, besonders leicht durch Zersetzung mit Benzaldehyd (HERZFELD) oder Formaldehyd (RUFF und OLLENDORFF)², wobei der Zucker gegen den verwendeten Aldehyd ausgetauscht wird.

Eine wichtige, allerdings nicht allen Zuckerarten gemeinsame Eigenschaft ist ihre Gärfähigkeit, in erster Linie ihre Fähigkeit durch die Alkoholhefe in alkoholische Gärung übergehen zu können. Ganz unzweifelhaft ist die Gärfähigkeit mit reiner Hefe für mehrere Hexosen bewiesen; sie kommt aber nicht allen Hexosen zu und die letzteren vergären nicht alle mit derselben Leichtigkeit. d-Glukose und d-Mannose vergären leicht, die d-Galaktose schwieriger. Die l-Formen der genannten Zucker vergären nicht, und aus den razemischen Formen solcher Zuckerarten hat man durch Vergärung des d-Zuckers die optische l-Antipode darstellen können. Unter den Ketosen vergärt die d-Fruktose, aber nicht die Sorbose. Unter den Zuckern mit 9 Atomen Kohlenstoff, den Nonosen, soll die Mannonose, nicht aber die Glukonose gärfähig sein. Über die Gärfähigkeit der Triose Dioxyazeten sie S. 157. Dieses verschiedene Verhalten der Zuckerarten gegen Hefe steht in bestimmter Beziehung zu ihrer Konfiguration, welche übrigens nicht nur für das Verhalten der Zucker zu niederen Lebewesen, sondern auch für ihr Verhalten innerhalb der höher entwickelten Organismen von großer Bedeutung ist. So haben z. B. die Untersuchungen von NEUBERG und WOHLGEMUTH³ über Arabinosen und von NEUBERG und MAYER⁴ über Mannosen gelehrt, daß vom Kaninchen die l-Arabinose und die d-Mannose viel besser als die d- und r-Arabinosen bzw. l- und r-Mannosen verwertet werden. Vgl. ferner S. 48.

Bei der alkoholischen Gärung zerfällt der Zucker nach der allgemeinen Gleichung: $C_6H_{12}O_6 = 2C_2H_6O + 2CO_2$. Der nähere Vorgang ist indessen nicht klar und scheint ziemlich verwickelt zu sein. Seite 40 wurde bereits erwähnt, daß für die Wirkung des Gärungsenzyms die Gegenwart einer dialysablen in dem gekochten Preßsaft vorhandenen Substanz notwendig war (HARDEN und YOUNG)⁵. Andererseits wird die Gärkraft des Preßsaftes auch durch Zugabe von sekundärem Natriumphosphat beträchtlich gesteigert. Die Phosphorsäure ist nach Ablauf der Preßsaftgärung zum Teil nicht mehr durch Magnesiummischung fällbar (HARDEN und YOUNG). Nach diesen Forschern hat man sich die Einwirkung von gekochtem Preßsaft und von Phosphaten so zu denken, daß zunächst ein Hexosephosphorsäureester unter gleichzeitiger Bildung von Kohlensäure und Alkohol nach folgender Formel entsteht:



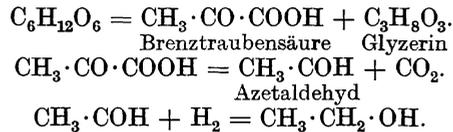
Das Hexosephosphat kann nachher durch ein besonderes Enzym in Phosphat und Hexose gespalten werden. Die Hexosephosphorsäure ist von YOUNG in Form von Bleisalz isoliert worden. Dextrose, Fruktose und Mannose erzeugen bei ihrer Vergärung die gleiche Hexosephosphorsäure. In welcher Weise die Hexosephosphorsäure für die Gärung von Bedeutung ist, bleibt unentschieden. NEUBERG und Mitarbeiter heben hervor, daß deren Bildung am besten mit abgetöteter Hefe geschieht und da dieselbe nicht durch lebende Hefe vergoren wird,

¹ E. FISCHER und ARMSTRONG, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **35**. ² HERZFELD, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **28**; RUFF und OLLENDORFF ebenda **32**. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**. ⁴ Ebenda **37**. ⁵ Literatur bei HARDEN und YOUNG, Bioch. Zeitschr. **32**, 173 (1911).

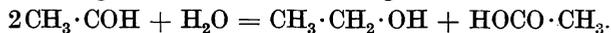
sprechen dieselben der Säure jede Bedeutung für die eigentliche alkoholische Gärung ab¹. Daß bei der Gärung eine Hexose direkt in Alkohol und CO₂ zerfällt, ist nicht wahrscheinlich. Vielmehr nimmt man allgemein an, daß der Prozeß über Zwischenstufen geht. Als eine solche ist Milchsäure aufgefaßt worden, wogegen indessen die Tatsache spricht, daß die Säure nicht unter Alkoholbildung vergoren wird. BUCHNER und MEISENHEIMER nahmen als wahrscheinliche Zwischenstufe das Dioxyazeton (HO·CH₂·CO·CH₂·OH) an². In der Tat fanden sie, daß Dioxyazeton leicht durch Preßsaft in der Gegenwart von Kochsaft vergoren wird, und zwar unter Bildung von Alkohol und Kohlensäure. Dies wurde von LEBEDEV bestatigt³. Indessen bestreiten HARDEN und YOUNG, daß Dioxyazeton ein Zwischenprodukt bei der alkoholischen Zuckergärung sein kann, da dasselbe langsamer vergoren wird als die Zuckerarten⁴.

Neuerdings ist es NEUBERG und Mitarbeitern gelungen, die Bildung von Azetaldehyd bei der Gärung nachzuweisen, indem sie durch Bindung desselben an schwefligsauren Salzen dessen weitere Vergärung verhinderten. Zur selben Zeit konnte eine dem Aldehyd äquivalente Menge Glycerin nachgewiesen werden. Als Vorstufe des Azetaldehyds betrachtet NEUBERG die Brenztraubensäure, welche durch Hefe unter Bildung von Azetaldehyd und Kohlensäure vergoren wird (unter Einwirkung der sog. Karboxylase) und auch nach M. v. GRAB als Zwischenprodukt bei der Gärung nachgewiesen werden kann⁵.

Nach NEUBERG kann man deshalb folgende Stufen der Alkoholgärung unterscheiden:



Der Wasserstoff für die Reduktion des Aldehyds soll vom Glycerin geliefert werden, das wahrscheinlich in eine Triose übergeht. Bei alkalischer Reaktion geht die Zerlegung vom Aldehyd zum Teil in der Weise, daß zwei Moleküle Azetaldehyd unter Bildung von Alkohol und Essigsäure zerfallen:



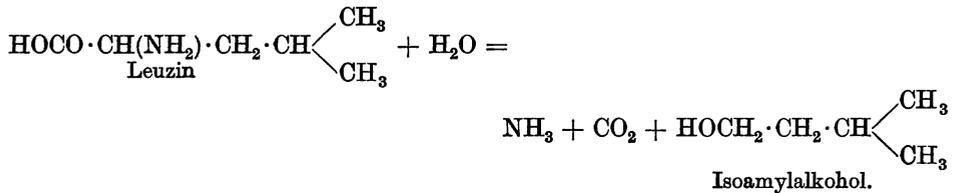
In diesem Falle treten Essigsäure und Glycerin im Reaktionsgemisch im Verhältnis 1:2 Mol. auf⁶.

NEUBERG und E. SCHWENK fanden, daß α -Ketosauren (R·CO·COOH) im allgemeinen einen stimulierenden Einfluß auf die Alkoholgärung ausüben und ebenso die Aldehyde (R·COH), welche leicht aus den Ketosauren unter Verlust von CO₂ entstehen. Wahrscheinlich wirken dabei die Aldehyde als Wasserstoffakzeptoren, wodurch dieselben in die entsprechenden Alkohole übergeführt werden⁷. Viele andere Stoffe, z. B. Purinbasen, stimulieren auch nach NEUBERG und M. SANDBERG die Gärung⁸.

Neben Äthylalkohol und Kohlensäure entstehen bei der Zuckergärung auch in geringen Mengen andere Stoffe, namentlich mehrere höhere Alkohole, welche das sog. Fuselöl bilden. Die wichtigsten Bestandteile des Fuselöls sind Isoamylalkohol, d-Amylalkohol, Isobutylalkohol und Normalpropylalkohol in wechselnden Mengenverhältnissen. Die Bildung des Fuselöls wurde lange der Einwirkung von Bakterien zugeschrieben, bis F. EHRlich fand, daß die höheren Alkohole aus bestimmten Aminosäuren infolge der Lebenstätigkeit der Hefe selbst ent-

¹ Bioch. Zeitschr. 83, 244 (1917). ² Über die Zwischenprodukte der Alkoholgärung siehe BUCHNER und MEISENHEIMER, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 43, 1773 (1910), wo auch die Literatur. ³ Compt. rend. 153, 136 (1911). ⁴ Bioch. Zeitschr. 40, 458 (1912). ⁵ Bioch. Zeitschr. 123, 69 (1921). ⁶ Ebenda 89, 365 (1918). ⁷ Ebenda 71, 135 (1915); 100, 289 (1919). ⁸ Ebenda 121, 215; 125, 202; 126, 153 (1921).

stehen können¹. Aus einer Aminosäure wird wahrscheinlich zunächst unter Abspaltung von Ammoniak die entsprechende Oxysäure gebildet, welche dann unter Verlust von CO₂ in den Alkohol verwandelt wird. Das Ammoniak wird von der Hefe assimiliert. Ist die Aminosäure in razemischer Form vorhanden, so wird nur die eine Komponente, nämlich die natürlich vorkommende in Alkohol verwandelt, die andere bleibt zum größten Teil unverändert zurück. In der angedeuteten Weise wird aus Leuzin Isoamylalkohol nach folgender Reaktionsgleichung gebildet:



Andere Beispiele des gleichen Verlaufes sind die Bildung von d-Amylalkohol aus dem d-Isoleuzin und von Isobutylalkohol aus der α -Aminoisovaleriansäure. Diese Bildung von höheren Alkoholen geschieht am besten mit stickstoffarmer Hefe und viel Zucker. In analoger Weise erfolgt unter dem Einfluß von Hefe und in Gegenwart von Zucker und anorganischen Nährsalzen die Bildung von Tyrosol (p-Oxyphenyläthylalkohol) HO · C₆H₄ · CH₂ · CH₂ · OH

aus Tyrosin und von β -Tryptophol (β -Indoxyläthylalkohol) C₆H₄  CH

NH

aus Tryptophan².

Eine Art von Umwandlung, welcher gewisse Kohlehydrate unterliegen können, ist die Milchsäurebildung. Dieselbe findet unter dem Einfluß von verschiedenen Bakterienformen statt und wird dann als Milchsäuregärung bezeichnet, aber eine ähnliche Aufspaltung kann auch im tierischen Organismus ohne die Gegenwart von Mikroorganismen vor sich gehen. So haben LEVENE und G. M. MEYER gefunden, daß Leukozyten verschiedene Hexosen, aber keine untersuchte Pentose in Milchsäure umwandeln können³, und Untersuchungen von G. EMBDEN und Mitarbeiter sprechen auch für eine solche Umwandlung von Zucker innerhalb des Organismus⁴. Die Milchsäure, um deren Bildung es sich in diesen Fällen handelt, ist die Äthylidenmilchsäure HO · CO · CH(OH) · CH₃. Von den zwei optischen Antipoden der Säure kommt die rechtsdrehende Form, Paramilchsäure oder Fleischmilchsäure in den Muskeln und verschiedenen anderen Organen oder Flüssigkeiten vor und wird an gehörigen Stellen abgehandelt, während die Linksmilchsäure von SCHARDINGER durch Gärung von Rohrzucker mittelst einer besonderen Art von Bazillen erhalten wurde. Sonst wird unter dem Einfluß von Bakterien sowie unter Einwirkung der in Bakterien enthaltenen Enzyme (S. 33) stets die razemische d-l-Form (Gärungsmilchsäure) gebildet (BUCHNER und MEISENHEIMER)⁵. Gewöhnlich wird angenommen, daß aus einem Moleküle Hexose zwei Moleküle Milchsäure gebildet werden nach der Formel



¹ Zeitschr. d. Ver. d. d. Zuckerind. 55, 539 (1905); auch Ber. d. d. chem. Gesellsch. 40, 1027, 2538 (1907); Bioch. Zeitschr. 1, 8 (1906); 8, 438 (1908); 18, 391 (1909). ² Ber. d. d. chem. Gesellsch. 44, 139 (1910); 45, 883 (1912). ³ Journ. of biol. Chem. 11, 353, 361 (1912); 14, 149, 551 (1913). ⁴ Biochem. Zeitschr. 45 (1912). ⁵ Ann. d. Chem. u. Pharm. 349, 125 (1906).

In bezug auf die Zwischenstufen, welche dabei passiert werden, finden EMBDEN und Mitarbeiter, daß die Milchsäurebildung wahrscheinlich über Glycerinaldehyd, $\text{HOC}\cdot\text{CH}(\text{OH})\cdot\text{CH}_2\cdot\text{OH}$, oder in geringer Menge vielleicht auch über Dioxazeton, $\text{HO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\text{OH}$, stattfindet, und eine Milchsäurebildung aus Glycerinaldehyd (und Dioxazeton) kann in der Tat, wie A. LOEB und W. GRIESBACH gezeigt haben, auf enzymatischem Wege durch die Formelemente des Blutes zustande kommen. Es scheinen jedoch bei der Milchsäurebildung aus Glukose mehrere Enzyme wirksam zu sein. So können nach LOEB auch solche Blutarten, welche keine oder keine nennenswerte Milchsäurebildung zeigen, trotzdem Milchsäure aus Glycerinaldehyd bilden, und nach GRIESBACH ist bei dem letztgenannten Prozeß ein wasserlösliches, gegen die Hämolyse des Blutes mit Wasser resistentes Enzym wirksam, während die Wirkung des Blutes auf Glukose bei der Zerstörung der Formelemente durch Hämolyse verloren geht¹.

Eine andere Substanz, welche bei der Milchsäurebildung möglicherweise als Zwischenstufe entsteht, ist das Methylglyoxal $\text{HOC}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_3$. Eine reichliche Milchsäurebildung aus Methylglyoxal ist in der Tat von DAKIN und H. W. DUDLEY sowie von NEUBERG in Versuchen mit Geweben, Organextrakten und Organbrei und von LEVENE und MEYER in Versuchen mit Leukozyten und Nierengewebe erhalten worden. Der Vorgang ist enzymatischer Natur und das wirksame Enzym, welches auch Phenylglyoxal, $\text{HOC}\cdot\text{CO}\cdot\text{C}_6\text{H}_5$ in Mandelsäure, $\text{HOCO}\cdot\text{CH}(\text{OH})\cdot\text{C}_6\text{H}_5$ überführt, wird von DAKIN und DUDLEY Glyoxylase, von NEUBERG Ketonaldehydmutase genannt. Der Vorgang ist nach DAKIN und DUDLEY reversibel, indem sie auch die Zurückverwandlung von Milchsäure in Methylglyoxal haben zeigen können². Der Beweis, daß die genannten Zwischenprodukte bei der Milchsäurebildung wirklich entstehen, fehlt indessen noch und der nähere Verlauf bei dem Abbau des Zuckers zu Milchsäure bleibt fortwährend unbekannt.

Die Milchsäuren sind amorph. Sie haben das Aussehen eines farblosen oder schwach gelblichen, sauer reagierenden Sirups, welcher in allen Verhältnissen mit Wasser, Alkohol und Äther sich mischen läßt. Die Salze sind löslich in Wasser, die meisten auch in Alkohol. Die zwei Säuren unterscheiden sich durch ihr verschiedenes optisches Verhalten — die Paramilchsäure ist dextrogyr, die Gärungsmilchsäure optisch inaktiv — wie auch durch die verschiedene Löslichkeit und den verschiedenen Kristallwassergehalt der Kalk- und Zinksalze. Das Zinksalz der Gärungsmilchsäure löst sich bei 14—15° C in 58—63 Teilen Wasser und enthält 18,18% Kristallwasser, entsprechend der Formel $\text{Zn}(\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3)_2 + 3\text{H}_2\text{O}$. Das Zinksalz der Paramilchsäure löst sich bei der obigen Temperatur in 17,5 Teilen Wasser und enthält regelmäßig 12,9% H_2O , entsprechend der Formel $\text{Zn}(\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3)_2 + 2\text{H}_2\text{O}$. Das Kalksalz der Gärungsmilchsäure löst sich in 9,5 Teilen Wasser und enthält 29,22% (= 5 Mol.) Kristallwasser, während das Kalziumparalaktat in 12,4 Teilen Wasser sich löst und 24,83 oder 26,21% (= 4 oder $4\frac{1}{2}$ Mol.) Kristallwasser enthält. Beide Kalksalze kristallisieren dem Tyrosin nicht unähnlich in Kugeln oder Büscheln von sehr feinen mikroskopischen Nadeln. Nach HOPPE-SEYLER und ARAKI, welche genaue Angaben über die optischen Eigenschaften der Milchsäuren und der Laktate gegeben haben, sollen die Lithiumlaktate, mit 7,22% Li, für die Darstellung und quantitative Bestimmung der Milchsäuren sehr geeignet sein. Weiteres über Salze und spez. Drehung der Milchsäuren findet man in HOPPE-SEYLER-THERFELDERS Handbuch³.

¹ LOEB, Zeitschr. 49, 413; 50, 451 (1913); GRIESBACH ebenda 50, 457. ² DAKIN und DUDLEY, Journ. of biol. Chem. 14, 423 (1913); NEUBERG, Bioch. Zeitschr. 49, 502; 51, 484 (1913); LEVENE und MEYER, Journ. of biol. Chem. 14. ³ Vgl. ferner: JUNGLEISCH, Compt. rend. 139, 140, 142; HERZOG und SLANSKY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 73.

Der Nachweis der Milchsäuren in Organen und Geweben geschieht nach folgendem Prinzip. Nach vollständiger Extraktion mit Wasser entfernt man das Eiweiß durch Koagulation in der Siedehitze unter Zusatz von einer kleinen Menge Schwefelsäure. Die Flüssigkeit wird darauf mit Ätzbaryt im Sieden genau neutralisiert und nach der Filtration zum Sirup eingedampft. Der Rückstand wird mit absolutem Alkohol gefällt und der Niederschlag mit Alkohol vollständig erschöpft. Aus den vereinigten alkoholischen Extrakten wird der Alkohol vollständig abdestilliert und der neutrale Rückstand mit Äther zur Entfernung des Fettes geschüttelt. Dann nimmt man den Rückstand in Wasser auf, setzt Phosphorsäure zu und schüttelt wiederholt mit neuen Mengen Äther, welcher die Milchsäure aufnimmt. Aus den vereinigten Ätherextrakten wird der Äther abdestilliert, der Rückstand in Wasser gelöst und diese Lösung auf dem Wasserbade, um den etwa zurückgebliebenen Äther und flüchtige Säuren zu entfernen, vorsichtig erwärmt. Aus der filtrierten Lösung wird dann durch Kochen mit Zinkkarbonat eine Lösung des Zinklaktates dargestellt, welche zu beginnender Kristallisation eingedampft und dann über Schwefelsäure stehen gelassen wird. Zum sicheren Nachweis ist eine Analyse des Salzes unbedingt notwendig. Bezüglich der Methoden zum Nachweis und zur quantitativen Bestimmung der Milchsäure wird im übrigen auf größere Handbücher hingewiesen.

Die Monosaccharide sind farb- und geruchlose, neutral reagierende und süß schmeckende, in Wasser leicht, in absolutem Alkohol im allgemeinen schwer lösliche und in Äther nicht lösliche Stoffe, die wenigstens zum Teil in reinem Zustande gut kristallisierbar sind. Sie sind stark reduzierende Stoffe. Aus ammoniakalischer Silberlösung scheiden sie metallisches Silber ab und ebenso reduzieren sie beim Erwärmen in alkalischer Lösung mehrere andere Metalloxyde, wie Kupfer-, Wismut- und Quecksilberoxyd. Dieses Verhalten ist von großer Bedeutung für den Nachweis und die quantitative Bestimmung der Zuckerarten.

Die einfachen Zuckerarten kommen zum Teil in der Natur als solche fertig gebildet vor, was namentlich mit den beiden sehr wichtigen Zuckerarten, dem Traubenzucker und dem Fruchtzucker, der Fall ist. In reichlichen Mengen kommen sie ferner in der Natur als mehr zusammengesetzte Kohlehydrate (Di- und Polysaccharide), aber auch als Ester oder als verschiedenartige Glykoside vor.

Unter den bisher bekannten Gruppen von Monosacchariden sind diejenigen, welche weniger als fünf oder mehr als sechs Atome Kohlenstoff im Moleküle enthalten, zwar von hohem wissenschaftlichem Interesse, aber ohne größere Bedeutung für die Tierchemie. Von den zwei übrigen Gruppen ist die Hexosen-Gruppe die größte und sie bietet ein ganz besonderes Interesse dar. Aber auch die Pentosen gewinnen immer mehr an Bedeutung und Interesse nicht nur für die Chemie der Pflanzen, sondern auch für die chemischen Vorgänge im Tierkörper.

Pentosen ($C_5H_{10}O_5$).

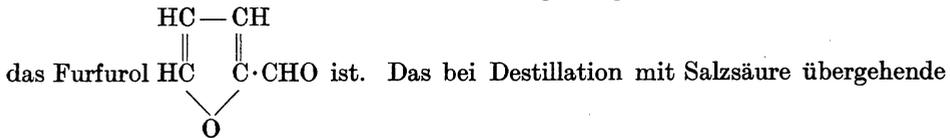
Die Pentosen sind meistens nicht als solche in der Natur gefunden worden. Aus tierischen Geweben, Organen und Flüssigkeiten erhält man sie am öftesten als Spaltungsprodukte von Nukleinsäuren bzw. Nukleoproteiden. Die Pentosen aus dem Pflanzenreiche, die ebenfalls in Nukleinsäuren vorkommen können, erhält man hauptsächlich aus mehr komplexen Kohlehydraten, den sog. Pentosanen, durch hydrolytische Spaltung mit verdünnter Mineralsäure. Die Pentosane kommen im Pflanzenreiche sehr verbreitet vor und sind besonders für den Aufbau gewisser Pflanzenbestandteile von großer Bedeutung. Es finden sich aber in den Pflanzen auch Methylpentosane und Methylpentosen, unter denen die in mehreren Glykosiden vorkommende Methylpentose, die Rhamnose, besonders zu nennen ist.

Im Tierreiche sind die Pentosen zuerst von SALKOWSKI und JASTROWITZ in dem Harne eines Morphinisten und darauf von SALKOWSKI und anderen mehr-

mals im Harne des Menschen gefunden worden. In mehreren Fällen von Diabetes beim Menschen, wie auch bei Hunden mit Pankreasdiabetes oder Phlorhizin-diabetes, haben KÜLZ und VOGEL¹ kleine Mengen von Pentose im Harne nachweisen können. Pentose scheint nach den Beobachtungen von BLUMENTHAL ein Bestandteil von Nukleoproteiden verschiedener Organe, Thymus, Thyreoidea, Gehirn, Milz und Leber zu sein. Ihr Vorkommen in den Nukleinsäuren ist schon in dem Vorigen besprochen worden. Über die Mengen der aus verschiedenen Organen erhältlichen Pentosen liegen Angaben von GRUND, von BENDIX und EBSTEIN und von MANCINI² vor.

Als Nahrungsmittel für die pflanzenfressenden Tiere sind sowohl die Pentosane (STONE, SLOWTZOFF) wie die Pentosen von großer Bedeutung. Über den Wert der letzteren liegen von SALKOWSKI, CREMER, NEUBERG und WOHLGEMUTH³ an Kaninchen und Hühnern angestellte Versuche vor, aus welchen hervorgeht, daß diese Tiere Pentosen verwerten können. Inwieweit die Pentosen als Glykogenbildner wirksam sind, ist dagegen eine strittige Frage (vgl. Kap. 8). Beim Menschen scheinen zwar die Pentosen resorbiert und zum Teil verwertet zu werden, sie gehen aber, selbst in kleinen Mengen eingenommen, zum Teil in den Harn über⁴.

Die natürlich vorkommenden Pentosen sind reduzierende Aldosen, die allgemein zu den mit Hefe nicht gärenden Zuckerarten gerechnet werden. Von Fäulnisbakterien werden sie leicht zersetzt. Mit Phenylhydrazin und Essigsäure geben sie gelbgefärbte, kristallisierende Osazone, die in heißem Wasser verhältnismäßig leicht löslich sind und deren Schmelzpunkte und optisches Verhalten für die Erkennung der verschiedenen Pentosen wichtig sind. Beim Erhitzen mit Salzsäure liefern sie Furfurol, aber keine Lävulinsäure. Aus dem Pentosenmolekül entsteht hierbei unter Wasseraustritt das fünfgliedrige Furfuran, dessen Aldehyd



Furfurol kann mit Anilin- oder Xylidinazetatpapier, welches vom Furfurol schön rot gefärbt wird, nachgewiesen werden. Zur quantitativen Bestimmung kann man nach der Methode von TOLLENS das überdestillierte Furfurol mit Phlorogluzin in Phlorogluzid überführen und als solches wägen (vgl. TOLLENS und KRÖBER, GRUND, BENDIX und EBSTEIN) oder nach JOLLES mit Bisulfit und Zurücktitrierung mit Jodlösung bestimmen⁵. Bei Anwendung dieser Methoden ist indessen zu beachten, daß die Glukuronsäureverbindungen unter denselben Bedingungen ebenfalls Furfurol geben können. Als brauchbare Pentosereaktionen sind die zwei folgenden von TOLLENS zu bezeichnen.

Die Orzin-Salzsäureprobe. Man vermischt die Lösung bzw. das Wasser, in welches die Substanz eingetragen wurde, mit dem gleichen Volumen konzentrierter Salzsäure, fügt etwas Orzin in Substanz hinzu und erhitzt. Bei Gegenwart von Pentose wird die Farbe der Lösung rötlichblau, später blaugrün, und bei spektroskopischer Untersuchung sieht

¹ SALKOWSKI und JASTROWITZ, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1892, S. 337 u. 593; SALKOWSKI, Berlin. klin. Wochenschr. 1895; BIAL, Zeitschr. f. klin. Med. 39; BIAL und BLUMENTHAL, Deutsch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 2; KÜLZ und VOGEL, Zeitschr. f. Biol. 32. ² BLUMENTHAL, Zeitschr. f. klin. Med. 34 (1898); GRUND, Zeitschr. f. physiol. Chem. 35; BENDIX und EBSTEIN, Zeitschr. f. allg. Physiol. 2; MANCINI, Chem. Zentralbl. 1906, 2. ³ STONE, Amer. chem. Journ. 14, zitiert bei NEUBERG und WOHLGEMUTH, Zeitschr. f. physiol. Chem. 35; SLOWTZOFF, ebenda 34; SALKOWSKI, ebenda 32; CREMER, Zeitschr. f. Biol. 29 u. 42; NEUBERG u. WOHLGEMUTH, l. c. ⁴ Vgl. EBSTEIN, VIRCHOWS Arch. 129; TOLLENS, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 29, S. 1208; CREMER l. c.; LINDEMANN und MAY, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 56; SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 30. ⁵ BENDIX und EBSTEIN l. c., wo man die Literatur findet; JOLLES Ber. d. d. chem. Gesellsch. 39 und Zeitschr. f. anal. Chem. 46.

man einen Absorptionsstreifen zwischen C und D. Kühlt man bis zur Lauwärme ab und schüttelt mit Amylalkohol, so erhält man eine blaugrüne Lösung, welche denselben Streifen zeigt.

Die Phlorogluzin-Salzsäureprobe wird in derselben Weise mit Anwendung von Phlorogluzin ausgeführt. Die beim Erhitzen schön kirschrot werdende Flüssigkeit wird bald trübe und ein Ausschütteln mit Amylalkohol ist deshalb hier besonders zweckmäßig. Die rote amyalkoholische Lösung zeigt einen Streifen zwischen D und E. Die Orzinprobe ist aus mehreren Gründen besser als die Phlorogluzinprobe (SALKOWSKI, NEUBERG)¹. Über die Anwendbarkeit dieser Proben bei Harnuntersuchungen vgl. man Kapitel 15.

Mehrere Modifikationen dieser Reaktionen sind vorgeschlagen worden. BRAT² hat durch Zusatz von NaCl und Erhitzen auf nur 90–95° C die Orzinreaktion verfeinert. BIAL³ verwendet zu der Orzinprobe eine eisenchloridhaltige Salzsäure, wodurch jedoch die Reaktion eine fast zu große Empfindlichkeit erlangt. Bei Anwendung dieser Modifikation kann man bei zu starkem oder lang dauerndem Erhitzen (1½–2 Minuten) eine leicht zu verwechselnde Reaktion auch mit Zuckern der Sechskohlenstoffreihe erhalten (BIAL, VAN LEERSUM)⁴. Nach R. ADLER und O. ADLER kann man die Phlorogluzin- und Orzinprobe statt mit Salzsäure mit Eisessig und ein paar Tropfen Salzsäure ausführen. Dieselben Forscher benutzten ferner als Reagens auf Pentosen ein Gemenge von gleichen Volumina Anilin und Eisessig. Nach Zusatz von ein wenig Pentose zu dem siedenden Gemenge erhält man eine prächtig rote Farbe von essigsäurem Furfurolanilin. A. NEUMANN⁵ stellt die Orzinprobe mit Eisessig und tropfenweisem Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure an. Hierbei geben, bei genauem Einhalten der gegebenen Vorschriften, nicht nur die Pentosen, sondern auch die Glukuronsäure, Glukose und Fruktose charakteristisch gefärbte Lösungen mit besonderen Absorptionsstreifen, welche zur Erkennung der verschiedenen Zuckern dienen können. FR. SACHS hat die BIALsche Probe nachgeprüft und besondere Vorschriften, namentlich um Verwechslung mit Glukuronsäure zu verhindern, gegeben. JOLLES⁶ fällt (aus Harn) die Pentosen als Osazone, destilliert den Niederschlag mit Salzsäure und prüft das Destillat mit BIALs Reagens.

Bei der Ausführung der obengenannten zwei Proben hat man zu beachten, daß die Glukuronsäure ganz dieselben Reaktionen gibt, und ferner, daß die Farben an und für sich nicht beweisend sind. Man darf deshalb nie die spektroskopische Prüfung unterlassen. Beide Proben sind übrigens mehr als orientierende als wie definitive Pentosereaktionen aufzufassen, und behufs einer sicheren Erkennung der Pentosen muß man deshalb auch die Osazone oder andere Verbindungen derselben darstellen.

Arabinosen. Die von NEUBERG aus Menschenharn isolierte Pentose ist r-Arabinose. Sie konnte aus dem Harne als Diphenylhydrazon isoliert werden, aus dem darauf durch Spaltung mit Formaldehyd die Arabinose regeneriert wurde. Die inaktive r-Arabinose scheint die bei Pentosurie regelmäßig auftretende Pentose zu sein, und bisher ist nur in einzelnen Fällen l-Arabinose beobachtet worden. Die letztere soll dagegen nach Genuß von gewissen Früchten wie Pflaumen (in größeren Mengen) in den Harn in kleinen Mengen übergehen können (C. BARSZCZEWSKI)⁷.

Die r-Arabinose kristallisiert, schmeckt rein süß und schmilzt bei 163 bis 164° C. Ihr Diphenylhydrazon, welches nach NEUBERG und WOHLGEMUTH⁸ auch zur quantitativen Bestimmung verwendbar ist, schmilzt bei 206° C, ist unlöslich in kaltem Wasser und Alkohol, leicht löslich in Pyridin. Das Osazon schmilzt bei 166–168° C.

Die rechtsdrehende l-Arabinose erhält man durch Kochen von arabischem Gummi oder Kirschgummi mit verdünnter Schwefelsäure. Die d-Arabinose ist synthetisch dargestellt worden. Das Phenylosazon der l-Arabinose schmilzt bei 166° (LEVENE und LA FORGE)⁹. Die in Tafeln oder Prismen kristallisierende l-Arabinose schmilzt bei etwa 164°. Spez. Drehung (α) D = + 104,5°. Für die α -l-Arabinose ist (α) D = 76° und für die β -Form = 184°¹⁰.

¹ SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 27; NEUBERG ebenda 31. ² Zeitschr. f. klin. Med. 47. ³ Deutsch. med. Wochenschr. 1902 und 1903 und Zeitschr. f. klin. Med. 50. ⁴ BIAL, Zeitschr. f. klin. Med. 50; VAN LEERSUM, HOFMEISTERS Beiträge 5. ⁵ R. u. O. ADLER, PFLÜGERS Arch. 106; A. NEUMANN, Berl. klin. Wochenschr. 1904. ⁶ FRITZ SACHS, Bioch. Zeitschr. 1 u. 2; JOLLES ebenda 2; Zentralbl. f. inn. Med. 1907 u. Zeitschr. f. anal. Chem. 46. ⁷ NEUBERG, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 33; BARSZCZEWSKI, MALYS Jahreshb. 27, S. 733. ⁸ Zeitschr. f. physiol. Chem. 35. ⁹ Journ. of biol. Chem. 20, 429 (1915). ¹⁰ Zitiert nach HUDSON, Journ. Amer. chem. Soc. 31, 69.

Xylose. Die l-Xylose findet sich im Pflanzenreiche sehr verbreitet und wird z. B. aus Holzgummi mit verdünnter Säure erhalten. Die Xylose kristallisiert, schmilzt bei 150—153° C, löst sich sehr leicht in Wasser, schwer in Alkohol und ist schwach rechtsdrehend, $(\alpha) D = +18,1^\circ$. Sie gibt ein Phenylsazon, welches bei 155—158° C schmilzt und ein, nach TOLLENS und MÜTHER, bei 107—108° schmelzendes Diphenylhydrazon. Mit Bromwasser kann man nach BERTRAND die Xylose in Xylonsäure, $\text{CH}_2(\text{OH})[\text{CH}(\text{OH})_3\text{COOH}]$, überführen, deren Bromkadmiumdoppelverbindung oder deren Bruzinsalz (NEUBERG) zum Nachweis und zur Isolierung der l-Xylose geeignet ist. Durch Oxydation mit Salpetersäure wird eine optisch inaktive Trioxyglutarsäure vom Schmelzpunkt 152° erhalten. Es mag bemerkt werden, daß nach M. A. ROSANOFF¹ die in der Natur vorkommende Xylose nicht, wie hier angegeben wurde, l-Xylose (E. FISCHER) sein soll, sondern die d-Xylose.

Nach NEUBERG und nach REWALD ist die Pentose aus einem Pankreasnukleoproteide und nach NEUBERG und BRAHN die aus der Inosinsäure isolierte Pentose mit der l-Xylose identisch².

Ribose. Synthetisch ist die l-Ribose von E. FISCHER und O. PILOTY hergestellt worden. Das Phenylhydrazon schmilzt bei 154—155°, das p-Bromphenylhydrazon bei 164—165°. Das Osazon ist identisch mit dem Arabinosazon. Oxydation mit Salpetersäure ergibt eine optisch inaktive Trioxyglutarsäure, welche bei 170 bis 171° schmilzt. Die d-Ribose ist nach LEVENE und JACOBS die Pentose in der Inosinsäure, Guanylsäure und Hefenukleinsäure. Die Pentose findet sich nach diesen Autoren in den genannten Nucleinsäuren in glykosidartiger Bindung mit Purinbasen als sog. Nucleoside. v. EKENSTEIN und BLANKSMA³ fanden für d-Ribose $(\alpha) D = -21,5^\circ$. Zu bemerken ist, daß NEUBERG seine eben besprochene Ansicht insofern aufrecht hält, daß zum mindesten im Pankreas l-Xylose vorkommen soll⁴.

Hexosen ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$).

Zu dieser Gruppe gehören die wichtigsten und am besten bekannten einfachen Zuckerarten. Die allermeisten übrigen, seit alters her als Kohlehydrate betrachteten Stoffe sind Anhydride derselben. Einige Hexosen, wie der Traubenzucker und der Fruchtzucker, kommen teils als solche in der Natur fertig gebildet vor und teils entstehen sie durch hydrolytische Spaltung anderer, mehr zusammengesetzter Kohlehydrate oder Glykoside. Andere, wie die Mannose oder Galaktose, entstehen durch hydrolytische Spaltung anderer Naturprodukte und wiederum einige, wie die Gulose, die Talose u. a., sind bisher nur künstlich gewonnen worden.

Alle Hexosen, wie auch die Anhydride derselben, geben beim Sieden mit passend verdünnten Mineralsäuren neben Ameisensäure und Huminsubstanzen Lävulinsäure, $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3$. Als Zwischenstadium tritt hierbei Oxymethylfurfural, $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3$, auf, das nahezu quantitativ in Lävulinsäure und Ameisensäure zerfällt⁵. Einige Hexosen sind, wie oben erwähnt wurde, mit Hefe vergärbar.

Die Hexosen sind teils Aldosen und teils Ketosen. Zu jener Gruppe gehören Glukose, Galaktose und Mannose, zu dieser die Fruktose (und die Sorbose).

¹ Journ. amer. chem. Soc. 28, 114 (1906). ² TOLLENS und MÜTHER, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 37; G. BERTRAND, Bull. soc. chim. (3) 5; NEUBERG, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 35; NEUBERG und BRAHN, Bioch. Zeitschr. 5, 438 (1907); REWALD, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 42, 3134 (1909). ³ FISCHER u. PILOTY, Ebenda 24, 4220 (1891); LEVENE und JACOBS, Ebenda 42 (1909), 43 (1910); v. EKENSTEIN u. BLANKSMA, Chem. Weekblad 14, 664 (1913). ⁴ E. FISCHER, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 24, 4214; LEVENE und JACOBS ebenda 42, 2102, 2469, 2474, 3247 (1909); 43, 3147 (1910); NEUBERG ebenda 42, 2806 (1909); 43, 3501 (1910). ⁵ KIEMAYER, Chem. Zeitung 1895, 1004; VAN EKENSTEIN u. BLANKSMA, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 43, 2355 (1910).

Die meisten und wichtigsten Synthesen von Kohlehydraten rühren von E. FISCHER und seinen Schülern her und sie fallen hauptsächlich innerhalb der Hexosengruppe. Aus diesem Grunde muß hier die Synthese der Hexosen, wenn auch nur in größter Kürze, besprochen werden.

Die erste künstliche Darstellung von Zucker rührt von BUTLEROW her. Bei der Behandlung von Trioxymethylen, einem Polymeren des Formaldehyds, mit Kalkwasser erhielt er nämlich einen schwach süß schmeckenden Sirup, Methylenitan. Von viel größerer Bedeutung waren indessen die Arbeiten von O. LOEW¹, dem es gelang, durch Kondensation von Formaldehyd bei Gegenwart von Basen ein Gemenge von mehreren Zuckerarten darzustellen, aus dem er einen gärungsfähigen, von ihm Methose genannten Zucker isolierte. Die wichtigsten und umfassendsten Zuckersynthesen rühren aber von E. FISCHER² her.

Der Ausgangspunkt derselben ist die α -Akröse, die unter den Kondensationsprodukten des Formaldehyds vorkommt, die aber ihren Namen dadurch erhalten hat, daß sie aus Akroleinbromid durch Einwirkung von Basen entsteht (FISCHER). Man erhält sie auch neben β -Akröse durch Oxydation von Glycerin mit Brom bei Gegenwart von Natriumkarbonat und Behandlung des entstandenen Gemenges mit Alkali. Bei der Oxydation mit Brom entsteht nämlich ein Gemenge von Glycerinaldehyd, $\text{CH}_2\text{OH}\cdot\text{CH}(\text{OH})\cdot\text{CHO}$, und Dioxyazeton, $\text{CH}_2\text{OH}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\text{OH}$, welche beide Stoffe als wahre Zucker — Glycerosen oder Triosen — bezeichnet werden können. Durch die Alkalinwirkung findet, wie es scheint, eine Kondensation zu Hexosen statt.

Die α -Akröse kann durch Umwandlung in ihr Osazon und Zurückverwandlung desselben in Zucker aus dem obigen Gemenge isoliert und rein gewonnen werden. Die α -Akröse ist, wie es scheint, identisch mit der r-Fruktose. Mit Hefe vergärt die eine Hälfte derselben, die linksdrehende d-Fruktose, während die rechtsdrehende l-Fruktose zurückbleibt. In dieser Weise gelingt also die Darstellung der r- und l-Fruktose.

Durch Reduktion der α -Akröse entsteht α -Akrit, welcher mit dem r-Mannit identisch ist. Durch Oxydation von r-Mannit erhält man r-Mannose, von welcher bei der Gärung nur die l-Mannose zurückbleibt. Durch weitere Oxydation liefert die r-Mannose r-Mannonsäure. Durch Überführung dieser Säure in Strychnin- oder Morphinsalz können durch fraktionierte Kristallisation die Salze der zwei aktiven Mannonsäuren getrennt werden. Aus diesen zwei Säuren, der d- und l-Mannonsäure, kann man die zwei entsprechenden Mannosen durch Reduktion gewinnen.

Aus der d-Mannose erhält man, mit dem Osazon als Zwischenstufe, die d-Fruktose, und es bleibt also nur noch übrig, die Entstehung der Glukosen zu besprechen. Die d- und l-Mannonsäuren gehen durch Erhitzen mit Chinolin zum Teil in d- und l-Glukonsäuren über, und durch Reduktion dieser Säuren erhält man d- bzw. l-Glukose. Diese letztere stellt man indessen noch besser aus l-Arabinose durch die Zyanhydrinreaktion und mit der l-Glukonsäure als nächste Zwischenstufe dar. Aus der Verbindung der l- und d-Glukonsäure zu r-Glukonsäure erhält man durch Reduktion die r-Glukose.

Ein besonderes Interesse hat die künstliche Darstellung von Zucker durch Kondensation von Formaldehyd gewonnen, indem nämlich nach der Assimilationshypothese von BAEYER in der Pflanze bei der Reduktion der Kohlensäure zuerst Formaldehyd gebildet wird, aus dem darauf durch Kondensation der Zucker entstehen soll. Durch besondere Versuche an der Alge Spirogyra hat BOKORNY³ gezeigt, daß formaldehydschwefligsaures Natron von den lebenden Algenzellen gespalten wird. Das freigewordene Formaldehyd wird sofort zu Kohlehydrat kondensiert und als Stärke niedergeschlagen⁴.

Unter den bisher bekannten Hexosen sind eigentlich nur die Glukose, Fruktose und Galaktose von physiologisch-chemischem Interesse, weshalb auch von den übrigen in dem Folgenden nur die Mannosen beiläufig erwähnt werden.

d-Glukose (Traubenzucker), auch Dextrose und Harnzucker genannt, findet sich reichlich in den Trauben und kommt ferner sehr häufig zugleich mit der d-Fruktose (Lävulose) in der Natur, wie in Honig, süßen Früchten, Samen, Wurzeln usw. vor. Bei Menschen und Tieren findet sie sich im Darmkanale während der Verdauung, ferner in geringer Menge in Blut und Lymphe und spurenweise auch in anderen tierischen Flüssigkeiten und Geweben. Im Harne kommt sie unter normalen Verhältnissen nur spurenweise, bei dem Diabetes dagegen in reichlicher Menge vor. d-Glukose entsteht auch durch hydrolytische

¹ BUTLEROW, Ann. d. Chem. u. Pharm. 120; Compt. rend. 53; O. LOEW, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 33 und Ber. d. d. chem. Gesellsch. 20, 21 u. 22. ² Ber. d. d. chem. Gesellsch. 21 u. l. c. S. 152ff. dieses Buches. ³ Biol. Zentralbl. 12, 231, 481. ⁴ Vgl. über die Zuckersynthese ferner W. LÖB und PULVERMACHER, Bioch. Zeitschr. 23, 10 (1909); 26, 231 (1910).

Spaltung von Stärke, Dextrin und anderen zusammengesetzten Kohlehydraten wie auch durch Spaltung gewisser Glykoside. Die Frage, ob Zucker aus Eiweiß oder aus Fett im Tierkörper gebildet werden kann, ist streitig und soll in einem folgenden Kapitel (8) besprochen werden.

Die d-Glukose kristallisiert teils mit 1 Mol. Kristallwasser in warzigen Massen aus kleinen Blättchen oder Täfelchen und teils wasserfrei in feinen Nadeln oder Prismen. Die kristallwasserhaltige Glukose schmilzt schon unter 100° C und verliert das Kristallwasser bei 110° C. Die wasserfreie schmilzt bei 146° C und geht bei 170° C unter Wasserabgabe in das Anhydrid Glukosan, $C_6H_{10}O_5$, über. Bei stärkerem Erhitzen geht sie in Karamel über und wird dann weiter zersetzt.

Die Glukose ist in Wasser leicht löslich. Diese Lösung, welche weniger stark süß schmeckt als eine Rohrzuckerlösung entsprechender Konzentration, ist rechtsdrehend und zeigt starke Mutarotation. Die spez. Drehung ist von der Konzentration abhängig, indem sie nämlich mit steigender Konzentration zunimmt. In einer zehnpromzentigen Lösung von wasserfreier Glukose wird jedoch allgemein (α) D zu $+52,5^{\circ}$ bei 20° C angegeben¹. Über die spez. Drehung der α - und β -d-Glukosen siehe S. 152. Die Glukose löst sich wenig in kaltem, leichter in siedend heißem Alkohol. 100 Teile Alkohol vom spez. Gewicht 0,837 lösen bei $+17,5^{\circ}$ C 1,95 und im Sieden 27,7 Teile wasserfreie Glukose (ANTHON)². In Äther ist die Glukose unlöslich.

Die α -d-Glukose findet sich in einer frisch bereiteten Lösung gewöhnlicher Glukose, die β -d-Glukose erhält man, wenn man eine Lösung von Glukose schnell eindampft und dann längere Zeit auf 105 — 110° erhitzt³.

Setzt man einer alkoholischen Glukoselösung eine alkoholische Ätzkalilösung zu, so scheidet sich ein amorpher Niederschlag von unlöslichem Zuckerkali aus. Beim Erwärmen zersetzt sich das Zuckerkali leicht unter Gelb- oder Braunfärbung und hierauf gründet sich die MOORESche Zuckerprobe. Die Glukose geht auch Verbindungen mit Kalk und Baryt ein.

Die MOORESche Zuckerprobe. Versetzt man eine Glukoselösung mit etwa $\frac{1}{4}$ Volumen Kali- oder Natronlauge und erwärmt, so wird die Lösung erst gelb, dann orange, darauf gelbbraun und zuletzt dunkelbraun. Sie riecht gleichzeitig auch schwach nach Karamel, und dieser Geruch wird nach dem Ansäuern noch deutlicher⁴.

Mit NaCl geht die Glukose mehrere kristallisierende Verbindungen ein, von denen die am leichtesten zu erhaltende, $(C_6H_{12}O_6)_2 \cdot NaCl + H_2O$, große, ungefärbte, sechsseitige Doppelpyramide oder Rhomboeder mit 13,52% NaCl darstellt.

Mit Bierhefe geht die Glukose, wie oben angegeben, in Alkoholgärung über: $C_6H_{12}O_6 = 2C_2H_5OH + 2CO_2$. Bei Gegenwart von saurer Milch oder von Käse geht sie, besonders bei Gegenwart einer Base wie ZnO oder $CaCO_3$, in Milchsäuregärung über. Die Milchsäure kann dann ihrerseits wieder in Buttersäuregärung übergehen: $2C_3H_6O_3 = C_4H_8O_2 + 2CO_2 + 4H$.

Die Glukose reduziert in alkalischer Flüssigkeit mehrere Metalloxyde, wie Kupferoxyd, Wismutoxyd, Quecksilberoxyd, und hierauf gründen sich einige wichtige Zuckerreaktionen⁵.

Die TROMMERSche Probe gründet sich auf der Eigenschaft des Zuckers, Kupferoxydhydrat in alkalischer Lösung zu Oxydul zu reduzieren. Man versetzt die Zuckerlösung mit etwa $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{8}$ Vol. Natronlauge und fügt dann vor-

¹ Genaueres hierüber findet man bei TOLLENS, Handb. d. Kohlehydrate, 3. Aufl., S. 175. ² Zitiert nach TOLLENS Handb. ³ Bull. soc. chim. 15, 195 (1896); 33 (1905). ⁴ Über die bei Einwirkung von Alkali entstehenden Produkte vgl. man: FRAMM, PFLÜGERS Arch. 64; J. U. NEF, Annal. d. Chem. u. Pharm. 357; BUCHNER und MEISENHEIMER, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 39; MEISENHEIMER ebenda 41. ⁵ Über die hierbei entstehenden Produkte vgl. man: J. NEF, Annal. d. Chem. u. Pharm. 357.

sichtig eine verdünnte Kupfersulfatlösung zu. Das Kupferoxydhydrat wird hierbei zu einer schön lazurblau gefärbten Flüssigkeit gelöst und man fährt mit dem Zusatz des Kupfersalzes fort, bis eine sehr kleine Menge Hydrat in der Flüssigkeit ungelöst bleibt. Man erwärmt darauf, und es scheidet sich dann schon unterhalb der Siedehitze gelbes Oxydulhydrat oder rotes Oxydul aus. Setzt man zu wenig Kupfersalz zu, so wird die Probe durch das Auftreten der MOORESchen Reaktion mißfarbig braun gefärbt, während umgekehrt bei Zusatz von überschüssigem Kupfersalz das überschüssige Hydrat beim Sieden in ein wasserärmeres, schwarzbraunes Hydrat sich umsetzt und dadurch die Probe stört. Um diese Unannehmlichkeiten zu vermeiden, kann man als Reagens die sog. FEHLINGSche Flüssigkeit verwenden. Dieses Reagens erhält man, wenn man gleiche Volumina einer alkalischen Seignettesalzlösung (173 g Seignettesalz und etwa 50—60 g NaOH im Liter) und einer Kupfersulfatlösung (34,65 g kristallisiertes Kupfersulfat im Liter) eben vor dem Gebrauche vermischt. Diese Lösung (FEHLINGSche Lösung) wird beim Sieden nicht reduziert oder merkbar verändert, das Tartrat hält das überschüssige Kupferoxydhydrat in Lösung und ein Überschuß des Reagenzes wirkt also nicht störend. Bei Gegenwart von Zucker findet dagegen Reduktion statt.

Nach ST. BENEDIKT¹ wird die TROMMERSche Probe viel empfindlicher, wenn man statt Natronlauge Natriumkarbonat zur Darstellung der FEHLINGSchen Lösung verwendet.

Die BÖTTGER-ALMÉNSche Probe gründet sich auf der Eigenschaft der Glukose, Wismutoxyd in alkalischen Flüssigkeit zu reduzieren. Das geeignetste Reagens erhält man nach der, von NYLANDER² nur unbedeutend veränderten Angabe ALMÉNS durch Auflösen von 4 g Seignettesalz in 100 Teilen Natronlauge von 10% NaOH und Digerieren mit 2 g Bismuthum subnitricum auf dem Wasserbade, bis möglichst viel von dem Wismutsalze gelöst worden ist. Setzt man einer Traubenzuckerlösung etwa $\frac{1}{10}$ Vol. oder bei großem Zuckergehalte eine etwas größere Menge dieser Lösung zu und kocht etwa zwei Minuten, so färbt sich die Flüssigkeit erst gelb, dann gelbbraun und zuletzt fast schwarz, und nach einiger Zeit setzt sie einen schwarzen Bodensatz von Wismut (?) ab.

Auf der Fähigkeit der Glukose, eine alkalische Quecksilberlösung beim Sieden zu reduzieren, basieren die Reaktion von KNAPP mit einer alkalischen Quecksilberzyanid- und die von SACHSSE mit einer alkalischen Jodquecksilberkaliumlösung.

Beim Erwärmen mit essigsauerm Phenylhydrazin gibt eine Traubenzuckerlösung eine in feinen gelben Nadeln kristallisierende, in Wasser fast unlösliche, in siedendem Alkohol aber lösliche und aus der mit Wasser versetzten alkoholischen Lösung beim Entweichen des Alkohols wieder sich ausscheidende Fällung von Phenylglukosazon (vgl. S. 155). Diese Verbindung schmilzt in reinem Zustande bei gegen 108° C. Hierbei ist indessen zu beachten, daß ihr Schmelzpunkt ebenso wie derjenige anderer Osazone mit der Geschwindigkeit des Erhitzens, der Weite des Röhrchens und der Dicke der Glaswand etwas wechseln kann³. Das Osazon löst sich leicht in Pyridin (0,25 g in 1 g), scheidet sich aber auf Zusatz von Benzol, Ligroin oder Äther aus dieser Lösung wieder kristallinisch ab. Dieses Verhalten kann nach NEUBERG⁴ zur Reinigung des Osazons benutzt werden. Von Interesse sind ferner auch das Diphenyl- und das Methylphenylhydrazon.

Von Bleizuckerlösung wird die Glukose nicht, von ammoniakalischem Bleiessig dagegen ziemlich vollständig gefällt. Beim Erwärmen färbt sich der Niederschlag fleischfarben bis rosarot. Reaktion von RUBNER⁵.

Journ. of biol. Chem. 3. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 8. ³ Vgl. E. FISCHER, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 41; LEVENE und LA FORGE, Journ. of biol. Chem. 20, 429 (1915). ⁴ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 32, S. 3384. ⁵ Zeitschr. f. Biol. 20.

Versetzt man eine wässrige Lösung von Glukose mit Benzoylchlorid und einem Überschuß von Natronlauge und schüttelt, bis der Geruch nach Benzoylchlorid verschwunden ist, so entsteht ein in Wasser und in der Lauge unlöslicher Niederschlag von den schon oben genannten Benzoessäureestern der Glukose (BAUMANN)¹.

Versetzt man $\frac{1}{2}$ ccm einer verdünnten wässrigen Glukoselösung mit 1 Tropfen einer zehnpromzentigen Lösung von α -Naphthol in azetonfreiem Alkohol und läßt darauf 1 ccm konzentrierter Schwefelsäure langsam zufließen, so wird die Berührungsschicht schön rotviolett, und beim Umschütteln nimmt das Gemenge eine schöne rotviolette Farbe an (MOLISCH)². Die Reaktion beruht nach VILLE und DERRIEN, sowie nach VAN EKENSTEIN und BLANKSMA auf der Bildung von Oxymethylfurfural, das mit dem α -Naphthol reagiert³. Da Oxymethylfurfural aus allen Hexosen gebildet wird, ist die MOLISCHSche Reaktion eine allgemeine Reaktion der Hexosen.

Diazobenzolsulfosäure gibt in einer, mit fixem Alkali alkalisch gemachten Zuckerlösung nach 10–15 Minuten eine rote, allmählich etwas violett werdende Farbe. Ortho-nitrophenylpropionsäure liefert mit wenig Zucker und kohlensaurem Natron beim Sieden Indigo, welcher von überschüssigem Zucker in Indigweiß übergeführt wird. Eine alkalische Traubenzuckerlösung wird beim Erwärmen und Zusatz von verdünnter Pikrinsäurelösung tief rot. Das Verhalten der Glukose bei einigen Pentosereaktionen ist schon oben (S. 162) besprochen worden.

Zu der näheren Ausführung der obengenannten Reaktionen werden wir in einem folgenden Kapitel (über den Harn) zurückkommen,

Die Darstellung von reiner Glukose geschieht am einfachsten durch Inversion von Rohrzucker nach der folgenden, von SOXHLET und TOLLENS etwas abgeänderten Methode von SCHWARZ⁴.

Man versetzt 12 Liter Alkohol von 90% mit 480 ccm rauchender Salzsäure, erwärmt auf 45–50° C, trägt 4 Kilo gepulverten Rohrzucker allmählich ein und läßt nach 2 Stunden, nach welcher Zeit der Zucker gelöst und invertiert ist, erkalten. Man rührt darauf etwas Glukoseanhydrid ein, um die Kristallisation anzuregen, saugt nach einigen Tagen das Glukosepulver mit der Luftpumpe ab, wäscht mit verdünntem Alkohol die Salzsäure weg und kristallisiert aus Alkohol oder Methylalkohol um. Nach TOLLENS ist es hierbei am besten, den Zucker in der Hälfte seines Gewichtes an Wasser im Wasserbade zu lösen und das doppelte Volumen von 90 bis 95%igem Alkohol hinzuzufügen.

Zum Nachweis der Glukose in tierischen Flüssigkeiten oder Gewebeextrakten dienen die obengenannten Reduktionsproben, die optische Untersuchung, die Gärungs- und die Phenylhydrazinprobe. Bezüglich der quantitativen Bestimmungsmethoden wird auf das Kapitel über den Harn verwiesen. In eiweißhaltigen Flüssigkeiten muß zuerst das Eiweiß durch Koagulation in der Siedehitze unter Essigsäurezusatz oder durch Ausfällen mit Alkohol oder Metallsalzen entfernt werden. Hinsichtlich der Schwierigkeiten, die hierbei bei Verarbeitung von Blut und serösen Flüssigkeiten entstehen, wird auf größere Handbücher verwiesen.

Mannose. Die d-Mannose, auch Seminose genannt, entsteht neben d-Fruktose bei vorsichtiger Oxydation von d-Mannit. Man erhält sie aber auch durch Hydrolyse natürlicher Kohlehydrate, wie Salepschleim und Reservezellulose (besonders aus Steinußspänen). Sie ist rechtsdrehend, gärt leicht mit Bierhefe, gibt ein in Wasser schwer lösliches Hydrazon und ein mit dem aus d-Glukose entstehenden identisches Osazon.

d-Galaktose (nicht zu verwechseln mit Laktose oder Milchzucker) entsteht durch hydrolytische Spaltung von Milchzucker und durch Hydrolyse von vielen anderen Kohlehydraten, besonders Gummiarten und Schleimstoffen. Sie entsteht auch beim Erhitzen der aus dem Gehirne darstellbaren stickstoffhaltigen Glykoside, der Zerebroside, mit verdünnter Mineralsäure.

¹ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 16. Vgl. auch KUENY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 14 und SKRAUP, Wien. Sitz.-Ber. 89 (1888). ² Monatsh. f. Chem. 7 und Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1887, S. 34 u. 49. ³ Bull. soc. chim. (4) 5, 895 (1909); Ber. d. d. chem. Gesellsch. 43, 2358 (1910). ⁴ TOLLENS, Handb. d. Kohlehydrate, 3. Aufl., S. 169.

Sie kristallisiert in Nadeln oder Blättchen, die bei 168° C schmelzen. In Wasser löst sie sich etwas schwerer als Glukose. Sie ist stark rechtsdrehend und zeigt eine hochgradige Mutarotation¹. Die α -D-Galaktose, welche in einer frisch bereiteten Lösung vorhanden ist, zeigt $(\alpha) D = 140^\circ$ und die β -Form $(\alpha) D =$ etwa 53°. Die α -Form geht allmählich zum Teil in die β -Form über, bis die Drehung bei $(\alpha) D =$ etwa 81° konstant bleibt. Mit gewöhnlicher Hefe kann die Galaktose zwar langsam, aber fast vollständig vergären. Sie vergärt mit einer großen Anzahl Hefearten (E. FISCHER und TIERFELDER), nicht aber, was für physiologisch chemische Untersuchungen wichtig ist, mit *Saccharomyces apiculatus*². Sie reduziert FEHLINGS Lösung etwas schwächer als Glukose, und 10 ccm dieser Lösung entsprechen nach SOXHLET 0,0511 g Galaktose in einprozentiger Lösung. Ihr Phenylsazon, welches in heißem Wasser sehr wenig, in heißem Alkohol dagegen verhältnismäßig leicht löslich ist, schmilzt nach LEVENE und LA FORGE bei 201° C³. Seine Lösung in Eisessig ist optisch inaktiv. Bei der Probe mit Salzsäure und Phlorogluzin gibt die Galaktose eine ähnliche Farbe wie die Pentosen; die Lösung zeigt aber nicht das Band im Spektrum. Bei der Oxydation gibt die Galaktose erst Galaktonsäure und dann Schleimsäure, welche letztere auch zum Nachweis der Galaktose dienen kann.

d-Fruktose (Fruchtzucker), auch Lävulose genannt, kommt, wie schon oben hervorgehoben wurde, mit Glukose gemengt reichlich verbreitet in dem Pflanzenreiche und auch im Honig vor. Sie entsteht bei der hydrolytischen Spaltung des Rohrzuckers und mehrerer anderen Kohlehydrate, wird aber besonders leicht durch hydrolytische Spaltung des Inulins gewonnen. In einigen Fällen ist bei Diabetes mellitus ihr Vorkommen im Harn erwiesen worden. NEUBERG und STRAUSS⁴ haben diesen Zucker auch in einigen Fällen in Blutserum und Exsudaten von Menschen nachweisen können.

Die Fruktose kristallisiert verhältnismäßig schwer in derben Krusten oder Warzen oder in feinen Nadeln. C. MÖRNER⁵ erhielt Kristalle von 2—3 mm Größe, welche dem rhombischen Systeme angehörten und bei 100° C weder schmolzen noch an Gewicht verloren. Schmelzpunkt gegen 110° C. In Wasser löst sich die Fruktose leicht, in kaltem absolutem Alkohol fast gar nicht, in siedendem dagegen ziemlich reichlich. Die Lösung in Wasser ist linksdrehend. C. MÖRNER fand für die Konzentrationen 10 und 20% $(\alpha) D = -93^\circ$ bzw. $-94,1^\circ$. d-Fruktose zeigt Mutarotation. Für die α -Form, welche zunächst bei der Spaltung des Rohrzuckers mit Invertin entstehen soll, berechnet HUDSON⁶ $(\alpha) D = 17^\circ$. Für die β -Form, welche sofort beim Auflösen der festen Substanz entsteht, gibt HUDSON $(\alpha) D = -133$ an. Mit Hefe vergärt die Fruktose und sie gibt dieselben Reduktionsproben und dasselbe Osazon wie die Glukose. Mit Kalk gibt sie Verbindungen, die schwerlöslicher als die entsprechenden Glukoseverbindungen sind. Ihre Lösung wird weder von Bleizucker noch von Bleiessig gefällt.

Die Fruktose reduziert Kupfer weniger stark als die Glukose. Unter gleichen Bedingungen verhält sich die Reduktionsfähigkeit der Glukose zu der der Fruktose wie 100:92,08.

Zur Erkennung der Fruktose und solcher Zuckerarten, die bei ihrer Spaltung Fruktose liefern, kann man die Reaktion von SELTWANOFF mit Salzsäure und Resorzin benutzen. Diese beruht auf der Bildung von Oxymethylfurfurol und wird folglich mit allen Hexosen erhalten. Da aber die Ketosen etwa 20% Oxymethylfurfurol und die Aldosen nur 1% ergeben, wird die Reaktion mit den Ketoheptosen viel leichter erhalten als mit den Aldohexosen (VAN EKENSTEIN und BLANKSMA, vgl. S. 167). Zu einigen Kubikzentimeter eines Gemenges von Salzsäure und Wasser setzt man eine kleine Menge der Zuckerlösung oder des Zuckers

¹ TANRET, Bull. Soc. chim. 15, 337 (1896). ² Vgl. F. VOLT, Zeitschr. f. Biol. 28 u. 29. ³ Journ. of biol. Chem. 20, 429 (1915). ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 36, wo man auch die ältere Literatur findet. ⁵ Svensk Farmac. Tidskr. Nr. 6, 1907; vgl. auch MALYS Jahresb. Bd. 37, S. 95. ⁶ Journ. Amer. chem. Soc. 31, 655 (1909); 46, 477 (1924).

in Substanz, fügt einige Kriställchen Resorzin hinzu und erhitzt. Die Flüssigkeit wird dabei schön tiefrot und setzt allmählich einen in Alkohol mit schön roter Farbe löslichen Niederschlag ab. Nach OENER¹ darf das Gemenge nicht mehr als 12% Chlorwasserstoff enthalten und das Kochen soll nicht länger als 20 Sekunden fort dauern, weil bei zu starkem Säuregehalte und zu anhaltendem Erhitzen auch die Aldosen die Reaktion geben können. R. und O. ADLER² stellen die Reaktion mit Eisessig, einigen Tropfen Salzsäure und etwas Resorzin an, wobei man die Reaktion nicht mit Aldosen erhalten soll. Die SELWANOFFSCHE Reaktion wird nach ROSIN zweckmäßig mit der spektroskopischen Untersuchung kombiniert³. Bezüglich ihrer Brauchbarkeit bei Harnuntersuchungen vgl. man Kapitel 15.

Die Naphthoresorzinreaktion von B. TOLLENS und F. RORIVE⁴ führt man in der Weise aus, daß man einige Körnchen des Zuckers und zirka die gleiche Menge Naphthoresorzin mit ungefähr 10 ccm eines Gemenges gleicher Volumina Wasser und konzentrierter Salzsäure von 1,19 spez. Gewicht langsam über einer kleinen Flamme zum Kochen erhitzt und dies 1–3 Minuten gelinde anhält. Die Flüssigkeit wird mehr purpur- oder violettgefärbt als bei der SELWANOFFSchen Resorzinprobe. Im Spektrum sieht man ein schwaches Band in Grün.

Von besonderem Wert für die Abscheidung und den Nachweis der Fruktose ist nach NEUBERG⁵ das Methylphenylhydrazin, welches mit ihr das charakteristische Fruktosemethylphenylosazon gibt. Dieses Osazon, aus Alkohol umkristallisiert, hat den Schmelzpunkt 153°. Im Pyridinalkoholgemisch (0,2 g Osazon in 4 ccm Pyridin + 6 ccm absolutem Alkohol) zeigt es eine Rechtsdrehung = 1° 40'.

Gegen die Brauchbarkeit des Methylphenylhydrazins zum Nachweis der Fruktose hat indessen OFNER Einwände erhoben. Er hat nämlich auch mit Glukose und Methylphenylhydrazin das Osazon erhalten, wenn auch das letztere viel rascher aus Fruktose als aus Glukose gebildet wird. Erst wenn die Ausscheidung von Osazonkristallen mit dem Methylphenylhydrazin nach Zusatz von Essigsäure innerhalb von höchstens 5 Stunden bei Zimmertemperatur sich vollzogen hat, ist nach OFNER⁶ die Gegenwart von Fruktose sicher bewiesen.

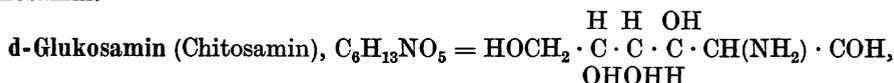
Auch die Brauchbarkeit der sekundären, asymmetrischen Hydrazine als allgemeines Reagens auf Ketosen und als Mittel zur Trennung derselben von den Aldosen wird von OFNER bestritten.

d-Sorbose hat man eine andere Ketose genannt, die aus Vogelbeersaft unter gewissen Bedingungen erhalten wird. Sie kristallisiert, ist linksdrehend und kann durch Reduktion in d-Sorbit übergeführt werden.

Anhang zu den Monosacchariden.

a) Aminozucker.

Der wichtigste unter den Aminozuckern ist das bereits mehrmals besprochene Glukosamin.



dessen synthetische Darstellung schon in dem Vorigen (S. 154) besprochen wurde, ist zuerst von LEDDERHOSE⁷ aus Chitin durch Einwirkung konzentrierter Salzsäure dargestellt worden. In neuerer Zeit hat man es als Spaltungsprodukt aus mehreren Muzinsubstanzen und Eiweißstoffen erhalten (vgl. Kap. 2). Wie die Formel angibt, ist das Amin ein α -Aminozucker und je nach dem unbekanntem Bau der Gruppe $CH(NH_2)$ wird es als ein Derivat der d-Glukose oder der d-Mannose zu betrachten sein⁸. Nach LEVENE soll das Glukosamin ein Derivat der Mannose und nach J. C. IRVINE und J. C. EARL⁹ ein Derivat der Dextrose sein.

Die freie Base, welche in Nadeln kristallisieren kann, ist leicht löslich in Wasser mit alkalischer Reaktion und zersetzt sich rasch. Das charakteristische chlorwasserstoffsäure Salz bildet farblose, luftbeständige Kristalle, die in Wasser leicht, in Alkohol sehr schwer und in Äther nicht löslich sind. Die Lösung ist

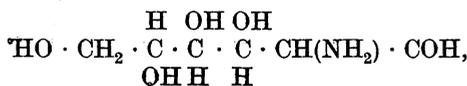
¹ Monatsh. f. Chem. 25. ² Vgl. Fußnote 5, S. 162. ³ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 38. ⁴ Ebenda 41, S. 1783 und TOLLENS ebenda S. 1788. ⁵ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 35; ferner NEUBERG und STRAUSS ebenda 36. ⁶ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 37 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 45. ⁷ Zeitschr. f. physiol. Chem. 2 u. 4. ⁸ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 36. ⁹ Journ. biol. chem. 55, 9 (1923); Journ. chem. Soc. 121/122, 2370 (1922).

rechtsdrehend, (α) $D = +70,15$ à $74,64^{\circ}$ bei verschiedener Konzentration¹. Das Glukosamin wirkt reduzierend wie die Glukose und gibt dasselbe Osazon, gärt aber nicht. Mit Benzoylchlorid und Natronlauge gibt es kristallisierbare Ester. In alkalischer Lösung gibt es mit Phenylisozyanat eine Verbindung, die durch Essigsäure in ihr Anhydrid übergeführt wird und zur Abscheidung und zum Nachweis des Glukosamins wertvoll ist (STEUDEL)². Durch Oxydation mit Salpetersäure liefert es Norisozuckersäure, welche als Bleisalz abgetrennt werden kann und deren in Wasser schwer lösliche Salze mit Cinchonin oder Chinin man ebenfalls sehr vorteilhaft zur Erkennung des Glukosamins benutzt (NEUBERG und WOLFF)³. Bei der Oxydation mit Brom entsteht Chitaminsäure (d-Glukosaminsäure), welche durch salpetrige Säure in Chitarsäure, $C_6H_{10}O_6$, übergeht. Durch Einwirkung von salpetriger Säure auf Glukosamin kann man den nicht gärenden Zucker Chitose erhalten.

Eine Reaktion, welche nicht dem freien Glukosamin, wohl aber den Muzinen und anderen Proteinstoffen, welche ein azetyliertes Glukosamin enthalten, zukommt, ist die Reaktion von EHRLICH⁴, welche darin besteht, daß die fraglichen Substanzen, nach vorhergehender Behandlung mit Alkali, mit einer salzsauren Lösung von Dimethylaminobenzaldehyd erwärmt, eine prachtvolle rote Farbe geben.

Die Darstellung des Glukosamins geschieht am besten aus entkalkten Hummerschalen mit heißer konzentrierter Salzsäure (vgl. HOPPE-SEYLER-THERFELDERS Handbuch 8. Aufl.). Bezüglich seiner Darstellung aus Proteinsubstanzen wird auf Kap. 2 hingewiesen.†

Chondrosamin. Bei der Zersetzung von Chondroitinschwefelsäure erhielten LEVENE und LA FORGE ein Hexosamin, das nicht mit dem Glukosamin identisch war. Dasselbe wurde Chondrosamin genannt. Später hat LEVENE dasselbe aus d-Lyxose in der Hauptsache nach der Methode, deren FISCHER und LEUCHS zur Herstellung von Glukosamin aus d-Arabinose sich bedienten, synthetisch hergestellt. Seine Konfiguration wäre also:



wo immerhin die Stellung der Gruppe (CHNH_2) unsicher ist. Nach LEVENE soll dieselbe unter verschiedenen Verhältnissen entweder $\begin{array}{cc} \text{H} & \text{NH}_2 \\ | & | \\ \text{C} & \text{C} \\ | & | \\ \text{NH}_2 & \text{H} \end{array}$ sein

können und er will in dieser Weise die starke Mutarotation erklären, welche sowohl das chlorwasserstoffsäure Salz, wie die durch Oxydation erhaltene Chondrosaminsäure zeigen. Ersteres Salz ist in Wasser und Alkohol leicht löslich, kristallisiert in langen Nadeln und schmilzt bei 182° . Das Osazon ist leicht löslich in Alkohol und unterscheidet sich hierdurch vom Osazon des Glukosamins; Schmelzpunkt 201° ⁵.

Galaktosamin glaubten SCHULZ und DITTHORN in einem Glykoproteid der Eiweißdrüse des Frosches nachweisen zu können. Ganz sicher anerkannt scheint der Befund nicht zu sein. Durch Hydrolyse der schleimigen Umhüllung von Froscheiern erhielten A. v. EKENSTEIN und J. BLANKSMA⁶ Galaktose.

b) Glukuronsäuren.

Die im Tierkörper sowohl physiologisch wie pathologisch vorkommenden Glukuronsäuren sind gepaarte Säuren, die in dem Kapitel 15 (Harn) näher be-

¹ SUNDWIK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 34. ² Ebenda 34. ³ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 34. ⁴ Med. Woch. 1901, Nr. 15; zit. nach LANGSTEIN, Ergebn. d. Physiol. 1. I. S. 63. ⁵ Journ. of biol. Chem. 18, 123 (1914); 26, 143, 155 (1916); 31, 609 (1917). ⁶ SCHULZ und DITTHORN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 29; EKENSTEIN und BLANKSMA, Chem. Zentralbl. 1907, 2, S. 1001.

sprochen werden sollen. Hier wird nur im Anschluß an die Kohlehydrate die d-Glukuronsäure beschrieben.

CHO

d-Glukuronsäure, $C_7H_{10}O_6 = (\dot{C}H \cdot OH)_4$, ist ein Derivat der Glukose und
COOH

sie ist von E. FISCHER und PILOTY¹ durch Reduktion der Zuckerlaktonsäure synthetisch dargestellt worden. Bei ihrer Oxydation mit Brom entsteht Zuckersäure, bei ihrer Reduktion Gulonsäurelaktone. Durch fermentative Kohlensäureabspaltung mittelst Fäulnisbakterien haben SALKOWSKI und NEUBERG² aus Glukuronsäure l-Xylose erhalten.

In freiem Zustande ist die Glukuronsäure nicht im Tierkörper gefunden worden. Neuerdings ist dieselbe von LEVENE und Mitarbeiter als Bestandteil von sowohl Chondroitinschwefelsäure als von gewissen Mucoitinschwefelsäuren aufgefunden worden³. Als gepaarte Säure, Phenol- und wahrscheinlich auch Indoxyl- und Skatoxyglukuronsäure, kommt sie in geringer Menge im normalen Harn vor (MAYER und NEUBERG). In viel größerer Menge geht sie als gepaarte Säure nach Einnahme von mehreren aromatischen und auch fetten Substanzen, darunter z. B. Kampfer oder Chloralhydrat, in den Harn über. Sie wurde auch zuerst von SCHMEDEBERG und MEYER aus Kamphoglukuronsäure und dann von v. MEHRING⁴ aus Urochloralsäure durch Spaltung mit verdünnter Säure gewonnen. Nach P. MAYER⁵ nimmt die Oxydation der Glukose zum Teil ihren Weg über Glukuronsäure und Oxalsäure, und deshalb kann nach ihm auch eine vermehrte Ausscheidung gepaarter Glukuronsäuren in gewissen Fällen der Ausdruck einer unvollkommenen Oxydation der Glukose sein (vgl. Kap. 15). Gepaarte Glukuronsäuren kommen auch regelmäßig im Blute (P. MAYER, LÉPINE und BOULUD)⁶, angeblich auch in den Fäzes und der Galle⁷ vor. NEUBERG und NEIMANN⁸ haben einige gepaarte Glukuronsäuren (vgl. Kap. 15), unter ihnen auch die Euxanthinsäure, synthetisch dargestellt. Dieselbe kommt sonst in reichlicher Menge als Magnesiumsalz in der Malerfarbe „Jaune indien“, welche gewöhnlich als Material zur Reindarstellung der Glukuronsäure benutzt wird, vor.

Die Glukuronsäure ist nicht in Kristallen, sondern nur als Sirup erhalten worden. Sie löst sich in Alkohol und ist in Wasser leicht löslich. Wird die wässrige Lösung eine Stunde gekocht, so geht die Säure zum Teil (20%) in das kristallisierende, in Wasser lösliche und in Alkohol unlösliche Laktone, Glukuronon, $C_6H_8O_6$, vom Schmelzpunkte 175—178° über. Die Alkalisalze der Säure kristallisieren. Sättigt man eine konzentrierte Lösung der Säure mit Barythydrat, so scheidet sich basisches Bariumsalz aus. Das neutrale Bleisalz ist in Wasser löslich, das basische dagegen unlöslich. Das leicht kristallisierende Cinchoninsalz kann zur Isolierung der Glukuronsäure dienen (NEUBERG)⁹. Die Glukuronsäure ist rechtsdrehend, während die gepaarten Säuren regelmäßig linksdrehend sind; sie verhält sich zu den Reduktionsproben wie die Glukose, gärt aber nicht mit Hefe. Bei der Phenylhydrazinprobe hat man mehrere kristallisierende, aber nicht hinreichend charakteristische Verbindungen erhalten (THIERFELDER, P. MAYER)¹⁰. Durch Einwirkung von 3 Mol. Phenylhydrazin und der erforderlichen Menge Essigsäure auf je 1 Mol. Glukuronsäure bei 40° C während ein paar Tage erhielten jedoch NEUBERG und NEIMANN das bei 200—205° C schmelzende, dem

¹ Ber. d. d. chem. Gesellsch. **24**. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**. ³ Journ. of biol. Chem. **15**, 69 (1913); **36**, 105 (1918). ⁴ MAYER und NEUBERG, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**; SCHMEDEBERG und MEYER ebenda **3**; v. MEHRING ebenda **6**. ⁵ Zeitschr. f. klin. Med. **47**. Bezüglich abweichender Angaben vgl. man Kap. 14. ⁶ MAYER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**; LÉPINE und BOULUD, Compt. rend. **133**, **134**, **138**. ⁷ Vgl. BIAL, HOFMEISTERS Beiträge **2** und v. LEERSUM ebenda **3**. ⁸ Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**. ⁹ Ber. d. d. chem. Gesellsch. **33**. ¹⁰ THIERFELDER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**, **13**, **15**; P. MAYER ebenda **29**.

Glukosazon sehr ähnliche Glukuronsäureosazon. Mit salzsaurem p-Bromphenylhydrazin und Natriumazetat gibt die Glukuronsäure das durch seine Unlöslichkeit in absolutem Alkohol und seine außerordentlich starke Linksdrehung gut charakterisierte glukuronsaure p-Bromphenylhydrazin, welches zur Erkennung der Säure sehr geeignet ist¹. Im Alkohol-Pyridingemisch ist $(\alpha)D = -369^{\circ}$. Bei der Destillation mit Salzsäure liefert die Glukuronsäure Furfurol und auch Kohlensäure und auf diesem Verhalten haben B. TOLLENS und LEFÈVRE² eine Methode zu ihrer quantitativen Bestimmung gegründet.

Die Glukuronsäure gibt die Pentosereaktionen mit Phlorogluzin- und Orzinsalzsäure und ebenfalls eine gute Reaktion mit dem Naphthoresorzinreagenz von TOLLENS-ROBIVE (vgl. S. 169). Das hierbei gebildete Produkt wird von Äther mit lebhaft blauer, blauvioletter oder rötlichvioletter Farbe aufgenommen, und die Lösung zeigt ein etwas rechts an und auf der D-Linie liegendes Absorptionsband. Diese Reaktion, die nach MANDEL und NEUBERG³ allerdings nicht für die Glukuronsäure charakteristisch ist, indem viele Aldehyd- und Ketosäuren dieselbe geben, soll ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal von den Pentosen sein.

Die Darstellung geschieht am besten aus Euxanthinsäure, welche durch einständiges Erhitzen mit Wasser auf $120^{\circ}C$ zerfällt. Das vom Euxanthon getrennte Filtrat wird bei $+40^{\circ}$ konzentriert, wobei das nach und nach auskristallisierende Anhydrid abgetrennt wird. Durch Kochen der Mutterlauge einige Zeit und neue Verdunstung werden weitere Kristalle des Laktons erhalten. Bezüglich der quantitativen Bestimmung wird auf die Arbeiten von TOLLENS und seinen Mitarbeitern und von NEUBERG und NEIMANN⁴ hingewiesen.

II. Disaccharide.

Die zu dieser Gruppe gehörenden Zuckerarten kommen zum Teil in der Natur fertig gebildet vor. Dies ist z. B. der Fall mit dem Rohrzucker und dem Milchzucker. Zum Teil entstehen sie dagegen, wie die Maltose und die Isomaltose, erst durch partielle hydrolytische Spaltung komplizierterer Kohlehydrate. Die Isomaltose ist außerdem auch aus Glukose durch Synthese (vgl. unten) gewonnen worden.

Die Disaccharide oder Hexbiosen sind als Glykoside (S. 155) zu betrachten, die je aus zwei Monosacchariden unter Austritt von 1 Mol. Wasser entstanden sind. Dementsprechend ist ihre allgemeine Formel auch $C_{12}H_{22}O_{11}$. Bei der hydrolytischen Spaltung liefern sie unter Aufnahme von Wasser 2 Mol. Hexose, und zwar entweder zwei Mol. derselben Hexose oder zwei verschiedene Hexosen. Es sind also: Rohrzucker + $H_2O =$ Glukose + Fruktose; Maltose + $H_2O =$ Glukose + Glukose und Milchzucker + $H_2O =$ Glukose + Galaktose. Die Spaltung kann durch verdünnte Säuren (S. 155) oder durch geeignete Enzyme vermittelt werden. Die Konfiguration der Disaccharide ist jedoch noch nicht ganz sicher festgestellt.

Die Fruktose dreht stärker nach links als die Glukose nach rechts, und das bei der Spaltung des Rohrzuckers entstehende Gemenge von Hexosen dreht also umgekehrt wie der Rohrzucker selbst. Aus diesem Grunde hat man dieses Gemenge Invertzucker genannt und die hydrolytische Spaltung als Inversion bezeichnet.

Unter den Disacchariden kann man zwei Gruppen unterscheiden. Die eine, zu welcher der Rohrzucker gehört, hat nicht die Fähigkeit der Monosaccharide,

¹ Vgl. NEUBERG, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 32 und MAYER und NEUBERG, Zeitschr. f. physiol. Chem. 29. ² Ber. d. d. chem. Gesellsch. 40. ³ Bioch. Zeitschr. 13. ⁴ TOLLENS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 44, wo auch die früheren Arbeiten zitiert sind; NEUBERG und NEIMANN ebenda 44; NEUBERG ebenda 45.

gewisse Metalloxyde zu reduzieren, während die andere Gruppe dagegen, zu welcher die Maltose und der Milchzucker gehören, zu den gewöhnlichen Reduktionsproben wie die Monosaccharide sich verhält. Die Zuckerarten dieser letzteren Gruppe zeigen noch den Charakter der Aldehydalkohole, und in dem Milchzucker sind die Aldehydeigenschaften an dem Glukosereste gebunden.

Rohrzucker (Saccharose) kommt im Pflanzenreiche sehr verbreitet vor. In größter Menge findet er sich in den Stengeln der Zuckerhirse und des Zuckerrohres, den Wurzeln der Zuckerrübe, dem Stamme einiger Palmen und Ahornarten, in der Mohrrübe usw. Als Nahrungs- und Genußmittel hat der Rohrzucker eine ungemein große Bedeutung.

Der Rohrzucker bildet große, farblose, monokline Kristalle. Beim Erhitzen schmilzt er gegen 160° C, bei stärkerem Erhitzen bräunt er sich und bildet das sog. Karamel. In Wasser löst er sich sehr leicht und nach HERZFELD¹ enthalten 100 Teile gesättigter Zuckerlösung bei 20° C 67 Teile Zucker. In starkem Alkohol löst er sich schwer. Der Rohrzucker ist stark rechtsdrehend. Die spez. Drehung, welche durch Änderung der Konzentration nur wenig, durch die Gegenwart anderer, inaktiver Stoffe dagegen wesentlich beeinflusst werden kann, ist: $(\alpha) D = +66,5^{\circ}$. Der Rohrzucker zeigt in Wasserlösung keine Mutarotation; auch geht er mit Phenylhydrazin keine Verbindung ein.

Der MOORESchen Zuckerprobe und der gewöhnlichen Reduktionsproben gegenüber verhält sich der Rohrzucker indifferent. Bei mehr lang dauerndem Sieden reduziert er jedoch alkalische Kupferlösung, wahrscheinlich infolge partieller Inversion. Der Rohrzucker vergärt mit Hefe, aber nicht direkt, sondern erst nach vorausgegangener Inversion, welche letztere durch ein in der Hefe enthaltenes Enzym, das Invertin, zustande kommt. Bei dieser Inversion entsteht nach HUDSON zunächst α -d-Glukose und α -d-Fruktose und die spez. Drehung des Rohrzuckers ist gleich der Summe der spez. Drehungen der Spaltungsprodukte². Eine Inversion des Rohrzuckers kommt auch im Darmkanale vor. Konzentrierte Schwefelsäure schwärzt ihn sehr bald, selbst bei Zimmertemperatur, wasserfreie Oxalsäure schwärzt den Rohrzucker beim Erwärmen auf dem Wasserbade. Bei der Oxydation entstehen je nach der Art des Oxydationsmittels und der Intensität der Einwirkung verschiedene Produkte, unter denen besonders Zuckersäure und Oxalsäure zu nennen sind.

Hinsichtlich der Darstellung und der quantitativen Bestimmung des Rohrzuckers wird auf die ausführlicheren Lehrbücher der Chemie verwiesen.

Maltose (Malzzucker) entsteht bei der hydrolytischen Spaltung von Stärke mit Malzdiastase, Speichel oder Pankreassaft. Unter denselben Verhältnissen entsteht sie auch aus dem Glykogen (vgl. Kap. 8). Die Maltose entsteht vorübergehend bei der Einwirkung von Schwefelsäure auf Stärke und sie stellt den gärungsfähigen Zucker der Kartoffel- oder Getreidebranntweinmaischen und der Bierwürzen dar.

Die Maltose kristallisiert mit 1 Mol. Kristallwasser in feinen weißen Nadeln. Sie ist leicht löslich in Wasser, ziemlich leicht löslich in Alkohol und unlöslich in Äther. Die Lösung ist rechtsdrehend. Die Maltose zeigt nach SOXHLET Mutarotation und zwar ist $(\alpha) D$ gleich nach der Auflösung in Wasser erheblich kleiner als nach einigen Stunden. HUDSON gibt für die spez. Drehung der α -Form 166° und für die der β -Form 119° an. Die schließliche konstante Drehung wird zu $136,7$ — 137° angegeben³. Die Maltose gärt mit Hefe leicht und vollständig und ver-

¹Zitiert nach TOLLENS, Handb. d. Kohlehydrate. 3. Aufl. 1. S. 383. ²Journ. Amer. chem. Soc. **31**, 655 (1909). ³SOXHLET, Journ. f. prakt. Chem. **21**, 284 (1880); HUDSON, Journ. Amer. chem. Soc. **31**, 662 (1909); TOLLENS, Handb. S. 417.

hält sich zu den gewöhnlichen Reduktionsproben wie die Glukose. Mit Phenylhydrazin gibt sie nach $1\frac{1}{2}$ stündigem Erwärmen Phenylmaltosazon, welches etwas unter 205° C schmilzt und weniger schwer löslich in heißem Wasser als das Glukosazon ist. Von dem Traubenzucker unterscheidet sich die Maltose hauptsächlich durch folgendes. Sie ist etwas schwer löslicher in Alkohol, dreht stärker nach rechts, reduziert aber FEHLINGS Lösung schwächer. 10 ccm FEHLINGSche Lösung werden nach SOXHLET¹ von 77,8 mg wasserfreier Maltose in annähernd einprozentiger Lösung reduziert.

Isomaltose. Diese Zuckerart entsteht, wie FISCHER² gezeigt hat, durch Synthese neben dextrinähnlichen Produkten bei der Einwirkung von rauchender Salzsäure auf Glukose. Eine Zurückbildung von Isomaltose und anderem Zucker aus Glukose kann aber auch durch die Hefemaltase zustande kommen (CROFT-HILL, EMMERLING, vgl. S. 46). Isomaltose entsteht sonst gewöhnlich umgekehrt neben Maltose bei der hydrolytischen Spaltung des Stärkekleisters durch Diastase und sie kommt im Biere und im technischen Stärkezucker vor. Auch bei der Einwirkung von Speichel oder Pankreassaft (KÜLZ und VOGEL) oder von Blutserum (RÖHMANN)³ auf Stärke soll neben Maltose auch Isomaltose entstehen. Die Entstehung von Isomaltose bei der Hydrolyse der Stärke wird indessen von einigen Forschern geleugnet, indem sie nämlich die Isomaltose nur als verunreinigte Maltose betrachten⁴.

Die Isomaltose löst sich sehr leicht in Wasser, schmeckt stark süß und vergärt nicht oder, nach anderen Angaben, nur sehr langsam. Sie ist rechtsdrehend und hat fast dasselbe optische Drehungsvermögen wie die Maltose. Sie ist charakterisiert durch ihr Osazon. Dieses bildet feine gelbe Nadeln, die bei 140° C zu sintern beginnen und bei 150 — 153° schmelzen. Es ist in heißem Wasser ziemlich leicht löslich und löst sich in heißem absolutem Alkohol viel leichter als das Maltosazon. Die Isomaltose reduziert sowohl Kupfer- als Wismutlösung.

Milchzucker (Laktose). Da dieser Zucker wohl ausschließlich in dem Tierreiche, und zwar in der Milch des Menschen und der Tiere, vorkommt, wird er passender erst in einem folgenden Kapitel (über die Milch) besprochen werden. Hier sei nur bemerkt, daß auch dieser Zucker Mutarotation zeigt. Die stärker drehende α -Form, (α) D = 86° , entsteht zunächst beim Auflösen des Milchzuckers in Wasser bei niedriger Temperatur. Die schwächer drehende β -Form, (α) D = 35° , erhält man, wenn eine Lösung bei 100° verdampft wird. Beide Formen gehen in Lösung ineinander über, und das Gleichgewicht entspricht (α) D = $52,5^{\circ}$ ⁵.

III. Kolloide Polysaccharide.

Sieht man von dem Trisaccharide „Raffinose“, dem Tetrasaccharide „Stachyose“ und einigen anderen Tri- und Tetrasacchariden ab, so umfaßt die Gruppe der Polysaccharide eine große Anzahl von hochmolekularen zusammengesetzten Kohlehydraten, die meistens nur in amorphem Zustande vorkommen oder nicht in Kristallen in gewöhnlichem Sinne erhalten worden sind. Im Gegensatz zu den Stoffen der vorigen Gruppen haben sie keinen süßen Geschmack. Sie sind zum Teil in Wasser löslich, zum Teil quellen sie stark darin auf, besonders in warmem Wasser, und zum Teil endlich werden sie davon weder

¹ TOLLENS Handb. S. 425. ² Ber. d. d. chem. Gesellsch. 23 u. 28. ³ KÜLZ und VOGEL, Zeitschr. f. Biol. 31; RÖHMANN, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1893, S. 849. ⁴ BROWN und MORRIS, Journ. of chem. Soc. 1895, Chem. News 72. Vgl. ferner OST, ULRICH und JALOWETZ, Ref. in Ber. d. d. chem. Gesellsch. 28, S. 987—989; LING und BAKER, Journ. of chem. Soc. 1895; POTREVIN, Chem. Zentralbl. 1899. II. S. 1023. ⁵ HUDSON, Journ. Amer. chem. Soc. 26, 1067 (1904); 30, 1781; 31, 69 (1908).

gelöst noch sichtbar verändert. Durch hydrolytische Spaltung können sie alle zuletzt in Monosaccharide übergeführt werden.

Zu dieser Gruppe gehören die Stärkearten mit den Dextrinen, die pflanzlichen Gummi- und Schleimarten und die Zellulosen.

Die Stärke und deren Spaltungsprodukte.

Stärke. Amylum $(C_6H_{10}O_5)_x$. Dieser Stoff kommt in dem Pflanzenreiche sehr verbreitet in den verschiedensten Pflanzenteilen, besonders aber als Reservestoff in Samen, Wurzeln, Knollen oder Stammorganen vor.

Die Stärke ist ein weißes, geruch- und geschmackloses Pulver, welches aus kleinen Körnchen besteht, die eine geschichtete Struktur und eine bei verschiedenen Pflanzen verschiedene Form und Größe haben. In kaltem Wasser ist die Stärke so gut wie unlöslich. In warmem Wasser quellen die Körner stark auf, platzen und geben Kleister.

Nach den Arbeiten von MAQUENNE und ROUX nimmt man nunmehr allgemein an, daß die Stärkekörnchen aus zwei Bestandteilen, Amylose und Amylopektin, aufgebaut sind, deren Mengen verschieden angegeben werden. Die Amylose in gelöster Form wird durch Jod blau gefärbt und ist durch Malz sofort in Zucker verwandelbar. Das Amylopektin ist eine schleimartige, in kochendem Wasser und verdünntem Alkali nicht lösliche, sondern nur quellbare, mit Jod sich nicht blau färbende Substanz, und der Kleister soll dieser Ansicht zufolge eine durch Amylopektin verdickte Lösung von Amylose sein. Das Amylopektin soll ferner im Gegensatz zu der löslichen Amylose nur sehr langsam, unter Dextrinbildung, in Zucker übergehen¹. In Alkohol und Äther ist die Stärke unlöslich. Durch Überhitzen mit Wasser allein, beim Erhitzen von Stärke mit Glycerin auf 190° C oder beim Behandeln der Stärkekörner mit 6 Teilen verdünnter Salzsäure von 1,06 spez. Gew. bei gewöhnlicher Temperatur während 6—8 Wochen² erhält man lösliche Stärke (Amylodextrin, Amidulin). Lösliche Stärke entsteht auch als Zwischenstufe bei der Verzuckerung der Stärke mit verdünnter Säure oder diastatischen Enzymen. Die lösliche Stärke kann durch Barytwasser, selbst aus sehr verdünnter Lösung, gefällt werden³.

„Kristallisierte Stärke“ wird nach BEJERINCK in folgender Weise erhalten: Eine zehnprozentige, in destilliertem Wasser verkleisterte Stärkelösung wird $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde im Autoklaven bis auf 150—160° erhitzt. Dabei lösen sich sowohl die Amylose wie das Amylopektin zu einer wasserklaren Flüssigkeit, aus welcher bei allmählicher Abkühlung ein Brei von sehr feinen mikroskopischen Kristallnadeln sich ausscheidet, welche Nadeln zu Büscheln vereinigt sind. 40% der ursprünglichen Stärke wird als Kristalle erhalten. Am besten gelingt das Verfahren mit Kartoffelstärke⁴. Möglicherweise findet bei dieser Behandlung eine Aufspaltung statt.

Unter den Spaltungsprodukten der Stärke sind in erster Linie die Dextrine zu erwähnen. Als Endprodukte liefern sie bei vollständiger Hydrolyse nur Glukose. Eine Art von Dextrin (Stärkegummi) entsteht beim Erhitzen von Stärke auf 200—210° C wie auch beim Trocknen auf (100—110° C) von Stärke, die vorher mit wenig salpetersäurehaltigem Wasser angerührt wurde. Dextrine ent-

¹ MAQUENNE und ROUX, Compt. rend. 138, 140, 142, 146 und Bull. soc. chim. 33 u. 35.

² Vgl. TOLLENS, Handb. 3. Aufl., I, S. 518. Über andere Methoden vgl. man WRÓBLEWSKY, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 30; SYNIEWSKI ebenda. ³ Über die Verbindungen der löslichen Stärke und der Dextrine mit Barythydrat vgl. man BÜLOW, PFLÜGERS Arch. 62. ⁴ Zitiert nach MALY 45 (1915).

stehen ebenfalls bei der Verzuckerung von Stärke mit verdünnten Säuren oder diastatischen Enzymen. Über den im letztgenannten Falle stattfindenden Vorgang hat man zahlreiche Untersuchungen angestellt und ist dabei zu abweichenden Ansichten gelangt. Eine solche, früher recht allgemein akzeptierte Ansicht war die folgende: Als erstes Produkt wird mit Jod sich blau färbende lösliche Stärke, Amylodextrin, gebildet, aus welchem darauf durch hydrolytische Spaltung Zucker und mit Jod sich rot färbendes Dextrin, Erythro-dextrin, gebildet wird. Aus dem Erythro-dextrin entsteht dann durch neue Spaltung Zucker und mit Jod sich nicht färbendes Dextrin, Achroodextrin. Aus diesem entstehen darauf durch sukzessive Spaltungen Zucker und Dextrine von niedrigerem Molekulargewicht, bis man endlich neben Zucker ein nicht weiter sich spaltendes Dextrin, das Maltodextrin, erhält. Über die Anzahl der als Zwischenstufen auftretenden Dextrine gingen indessen die Ansichten ziemlich auseinander. Der gebildete Zucker ist Maltose (oder in erster Linie Isomaltose), neben welcher höchstens nur sehr wenig Glukose entsteht. Nach einer anderen Ansicht sollten durch sukzessive Spaltungen unter Aufnahme von Wasser erst verschiedene Dextrine nacheinander entstehen und dann erst durch Spaltung des letzten Dextrins der Zucker hervorgehen. Nach MOREAU sollten dagegen schon im ersten Anfangsstadium der Verzuckerung Amylodextrin, Erythro- und Achroodextrin und Zucker gleichzeitig gebildet werden. Andere Forscher, unter ihnen SYNIEWSKI, stellten sich wiederum den Vorgang in anderer Weise vor¹.

Diese Frage ist indessen in eine neue Lage getreten durch die obengenannten Untersuchungen von MAQUENNE. Nach ihm geht nämlich die Amylose durch Einwirkung von Malzinfusion direkt ohne Dextrinbildung in Maltose über. Die gebildeten Dextrine sollen nur von dem Amylopektin herrühren, welches nicht von frisch bereiteter, sondern nur von älterer oder besonders aktivierter Malzinfusion verzuckert werden soll. Dies soll auch erklären, warum in älteren Versuchen die Verzuckerung nur gegen 80% betrug, während es MAQUENNE gelungen ist, eine vollständige enzymatische Verzuckerung der Stärke zu bewirken.

Die verschiedenen Dextrine sind sehr schwer als chemische Individuen zu isolieren und voneinander zu trennen. YOUNG² hat ihre Trennung mit Hilfe von Neutralsalzen, insbesondere Ammoniumsulfat, und MOREAU mit Hilfe einer Baryt-Alkoholmethode versucht. Auf die Unterschiede der so getrennten Dextrine kann indessen hier nicht des näheren eingegangen werden, und es werden hier nur die für Dextrine im allgemeinen charakteristischen Eigenschaften und Reaktionen angeführt.

Die Dextrine stellen amorphe, weiße oder gelblichweiße Pulver dar, die in Wasser leicht löslich sind. Bei genügender Konzentration sind die Lösungen dickflüssig und klebend wie Gummilösungen. Die Dextrine sind rechtsdrehend. In Alkohol sind sie unlöslich oder fast ganz unlöslich, in Äther unlöslich. Von Bleiessig werden die wässerigen Lösungen nicht gefällt. Die Dextrine lösen Kupferoxydhydrat in alkalischer Flüssigkeit zu einer schön blauen Lösung, die, wie man allgemein angibt, auch wenn sie von reinen Dextrinen herrührt, reduziert wird. Nach MOREAU soll dagegen das reine Dextrin nicht reduzierend wirken. Die Dextrine sind nicht direkt gärungsfähig.

F. SCHARDINGER hat einen aus Stärke Azeton bildenden Bazillus entdeckt, bei dessen Einwirkung auf Stärke außerdem zwei kristallisierende Substanzen, Dextrin α und β erhalten wurden, welche mit Hefe nicht vergoren wurden und mit Salzsäure Glukose ergaben. Mit Jod gehen dieselben kristallisierende Verbindungen ein. Für das Dextrin α haben H. PRINGSHEIM und A. LANGHANS kryoskopisch die Formel $(C_6H_{10}O_5)_4$ ermittelt, während W. BILTZ und TRUTHE für das Dextrin β die Formel $(C_6H_{10}O_5)_8$ fanden. Die Substanzen werden nicht durch diastatische Fermente angegriffen und sind auch nicht unter den Abbauprodukten der Stärke mit Diastase angetroffen worden. Oft gehen diese Substanzen unter dem Namen

¹ Man vgl. MUSCULUS und GRUBER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 2, S. 177; LINTNER und DÜLL, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 26, 28; BROWN und HERON, Journ. of chem. Soc. 1879; BROWN und MORRIS ebenda 1885 u. 1889; MOREAU, Bioch. Zentralbl. 3, S. 648; SYNIEWSKI, Annal. d. Chem. u. Pharm. 309 und Chem. Zentralbl. 1902, 2, S. 984. ² Journ. of Physiol. 22, wo auch die älteren Arbeiten von NASSE und KRÜGER, NEUMEISTER, POHL und HALLIBURTON erwähnt sind. MOREAU l. c.

„Amylosen“ oder „Polyamylosen“. Möglicherweise sind bei deren Bildung auch andere Prozesse als Spaltungen mit ins Spiel getreten¹.

Die Aufspaltung von Stärke unter Bildung von Maltose als hauptsächliches Produkt geschieht nicht nur wie oben erwähnt, unter dem Einfluß von Malz-amylase, sondern auch, wie im Kap. 9 des näheren besprochen wird, unter Einwirkung der bei der Verdauung wirksamen Amylasen (Ptyalin, Pankreasdiastase). Eine ähnliche Spaltung wird auch durch die sog. Takadiastase bewirkt, welche aus verschiedenen Schimmelpilzen (z. B. *Aspergillus oryzae*) erhalten wird. Die Takadiastase ist aber auch imstande, den gebildeten Zucker zu vergären². Eine aus Mandeln bereitete Lösung enthält nach R. KUHN³ auch ein Enzym, das Amylose unter Bildung von Maltose aufspaltet. Durch Behandlung der oben besprochenen α - und β -Dextrine mit Salzsäure in näher angegebener Weise erhielten H. PRINGSHEIM und J. LEIBOWITZ ein Disaccharid, Amylobiose, das weder durch Hefe noch durch Emulsin, wohl aber durch Malz- oder Pankreas-amylase aufgespalten wurde⁴.

Die Amylose wird am meisten als eine polymere Form eines (oder mehrerer) Disaccharidanhydrids mit ringförmiger Bindung aufgefaßt, und die Formel wäre folglich $(C_{12}H_{20}O_{10})_x$ zu schreiben (P. KARRER und A. P. SMIRNOFF⁵, H. PRINGSHEIM und K. WOLFSOHN)⁶. Letztere wollen im Amylopektin ein Trisaccharid gefunden haben.

Pflanzliche Gummi- und Schleimarten.

Die **Pflanzengummiarten** sind in Wasser löslich zu dicklichen aber filtrierbaren Flüssigkeiten. Als **Pflanzenschleime** bezeichnet man dagegen solche Gummiarten, die in Wasser nicht oder nur teilweise löslich sind und darin mehr oder weniger stark aufquellen. Diese Stoffe, sowie die ihnen nahestehenden Pektinstoffe, welche besonders in gewissen Früchten und anderen als Nahrungsmittel angewandten Pflanzenteilen (Äpfeln, Birnen, Rüben, Rhabarberstengeln) vorkommen, liefern als Hydrolyseprodukte reichliche Pentosen und unter den Hexosen sehr allgemein Galaktose. Bemerkenswert ist außerdem das Vorkommen von Methylalkohol besonders als Ester in den Pektinstoffen (TH. v. FELENBERG)⁷.

Die natürlichen Gummiarten und Pflanzenschleime, zu welchen mehrere allgemein bekannte und wichtige Stoffe, wie arabisches Gummi, Holzgummi, Kirschgummi, Salep- und Quittenschleim gehören, können, da sie in tierphysiologischer Hinsicht von untergeordnetem Interesse sind, hier nicht weiter besprochen werden.

Die Zellulosegruppe $(C_6H_{10}O_5)_x$.

Zellulose (Zellstoff) nennt man dasjenige Kohlehydrat oder richtiger Kohlehydratgemenge, welches den Hauptbestandteil der pflanzlichen Zellwandungen darstellt. Dies gilt wenigstens von der Wand der jungen Zellen, während in der Wand der älteren Zellen die Zellulose reichlich von inkrustierender Substanz, sog. Lignin und vielen anderen Zellulosederivaten und Verbindungen durchwachsen ist.

Die eigentliche Zellulose, welche in ziemlich reiner Form in Filtrierpapier und in Baumwolle vorhanden ist, zeichnet sich durch ihre Schwerlöslichkeit aus. Sie ist unlöslich in kaltem und heißem Wasser, in Alkohol und Äther, verdünnten Säuren und Alkalien. Überhaupt gibt es nur ein spezifisches Lösungsmittel für Zellulose, nämlich das SCHWEIZERSCHE Reagens, eine Lösung von Kupferhydroxydammoniak. Aus diesem Lösungsmittel kann die Zellulose durch

¹ SCHARDINGER, Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenkunde II, 22, 98 (1909); 29, 188 (1911); PRINGSHEIM und LANGHANS, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 45, 2533 (1912); BILTZ und TRUTHÉ ebenda 46, 1377 (1913); vgl. auch Ber. d. d. chem. Gesellsch. 46, 2959 (1913) u. 47, 2565 (1914).
² Zeitschr. f. physiol. Chem. 14, 297 (1890). ³ Ebenda 135, 13 (1924). ⁴ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 57, 884 (1924). ⁵ Helvetica chem. acta 5, 187 (1922). ⁶ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 57, 887 (1924). ⁷ Bioch. Zeitschr. 85, 45 (1917).

Säuren wieder ausgefällt und nach dem Waschen mit Wasser als ein amorphes Pulver erhalten werden.

Bei der Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure wird die Zellulose in eine mit Jod sich blau färbende Substanz, sog. Amyloid, verwandelt. Mit Oxydationsmitteln (Salpetersäure usw.) entstehen Oxyzellulosen; mit starker Salpetersäure oder einem Gemenge von Salpetersäure und konzentrierter Schwefelsäure liefert die Zellulose Salpetersäureester oder Nitrozellulosen, die äußerst explosiv sind und eine große praktische Verwendung gefunden haben.

Wenn gewöhnliche Zellulose erst mit starker Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur behandelt und darauf nach Verdünnung mit Wasser längere Zeit gekocht wird, so tritt Verzuckerung ein und man erhält Glukose. Hierbei entsteht als Zwischenstufe wahrscheinlich nicht Maltose, sondern ein anderes Disaccharid, die Zellose oder Zellobiose. Dieses Disaccharid wurde nämlich von KRAUSS und KÖNIG durch Verseifung eines nach FRANCHIMONT¹ aus Zellulose mit Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure erhaltenen Azetats erhalten². Die Zellobiose wird durch verdünnte Säuren zu d-Glukose hydrolysiert. In der gleichen Weise wird sie durch Emulsin (E. FISCHER und ZEMPLÉN)³ und auch durch Malzauszug (H. PRINGSHEIM und J. LEIBOWITZ)⁴ aufgespalten. Hefe dagegen wirkt nicht. Neuerdings haben R. WILLSTÄTTER und L. ZACHMEISTER die Verzuckerung von Zellulose mit Salzsäure ausgeführt. Hierzu wird am besten 41% Säure angewandt, von welcher 100 ccm 1 g Baumwolle bei Zimmertemperatur in 1 Tage praktisch vollständig in Traubenzucker umwandelt⁵.

Die Zellulose fällt, wenigstens zum Teil in dem Darmkanale des Menschen und einiger Tiere einer Zersetzung anheim. Bei Fleischfressern dürfte wohl praktisch keine Verdauung von Zellulose stattfinden. Auf die Bedeutung als Nährstoff, welche die Zellulose hierdurch gewinnt, wird in einem folgenden Kapitel (über die Verdauung) des näheren eingegangen werden. Ebenso werden wir in den folgenden Kapiteln wiederholt zu der großen Bedeutung der Kohlehydrate für den tierischen Haushalt und den tierischen Stoffwechsel zurückkommen.

Lichenin, ein im isländischen Moos, *Cetraria islandica*, vorhandenes, in kochendem Wasser lösliches Polysaccharid, steht in der Weise der Zellulose nahe, daß es auch über Zellobiose zu Traubenzucker aufgespalten wird. Die Spaltung geschieht leicht mit Hilfe von Malzauszug. Eine frisch bereitete Enzymlösung bewirkt die Spaltung bis zur Bildung von Glukose. Beim Aufbewahren der Enzymlösung geht deren Vermögen, die Zellobiose zu hydrolysieren, verloren, und das Lichenin wird vollständig unter Bildung von Zellobiose aufgespalten (H. PRINGSHEIM und Mitarbeiter)⁶. Etwa in der gleichen Weise verhält sich eine Enzymlösung, welche aus dem Lebersekret von *Helix pomatia* bereitet wird (P. KARRER und Mitarbeiter)⁷.

Hemizellulosen hat E. SCHULZE diejenigen der Zellulose verwandten Zellbestandteile genannt, welche zum Unterschied von gewöhnlicher Zellulose beim Sieden mit stark verdünnter Mineralsäure, wie Schwefelsäure von 1,25%, gespalten werden und dabei neben Glukose auch andere Zuckerarten, wie Arabinose, Xylose, Galaktose und Mannose geben. Solche Hemizellulosen, welche teils als Reservenernahrung und teils als Stützsubstanzen dienen, kommen im Pflanzenreiche sehr verbreitet vor. Bemerkenswert ist, daß nach BERRY und GJAJA die Verdauungsorgane verschiedener Wirbellosen (*Helix*, *Astacus*, *Maja*, *Hommarus*) Enzyme enthalten, welche auf solche Polysaccharide sowie auf natürliche Zellulose energisch spaltend einwirken können⁸.

¹ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 12, 1941 (1879). ² Ebenda 34, 1115 (1901). ³ Ann. d. Chem. 372, 254 (1909). ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 131, 262 (1923). ⁵ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 46, 2401 (1913). ⁶ Zeitschr. f. physiol. Chem. 128, 284; 131, 262 (1923). ⁷ Helvetica, chim. act. 7, 144, 154, 518 (1924). ⁸ Bioch. Zeitschr. 40, 370 (1912).

Viertes Kapitel.

Tierische Fette, Phosphatide und Sterine.

I. Neutralfette und Fettsäuren.

Die Fette stellen die dritte Hauptgruppe der organischen Nährstoffe des Menschen und der Tiere dar. Sie kommen sehr verbreitet sowohl im Tier- wie im Pflanzenreiche vor. Im Tierorganismus findet sich das Fett in allen Organen und Geweben; die Menge desselben ist aber eine so wechselnde, daß eine tabellarische Übersicht über den Fettgehalt der verschiedenen Organe von wenig Interesse ist. Am reichsten an Fett ist das Knochenmark, mit über 960⁰/₁₀₀. Die drei wichtigsten Hauptdeposits des Fettes im Tierorganismus sind: das intermuskuläre Bindegewebe, das Fettgewebe der Bauchhöhle und des Unterhautbindegewebes. Unter den Pflanzenteilen sind besonders die Samen und Früchte, in einigen Fällen aber auch die unterirdischen Teile reich an Fett, welches auch im Stamme von Holzgewächsen während der Winterruhe abgelagert vorkommt.

Triglyzeride. Die Fette bestehen fast ganz aus sog. Neutralfetten mit nur sehr kleinen Mengen von freien Fettsäuren und in einigen Fetten ein wenig unsaponifizierbarer öl- oder wachsähnlicher Substanz. Die Neutralfette sind ihrerseits Ester eines dreiatomigen Alkohols, des Glycerins, mit einbasischen Fettsäuren. Diese Ester sind Triglyzeride, und die allgemeine Formel ist also $C_3H_5 \cdot O_3 \cdot R_3$. Die Tierfette sind, wenn wir vorläufig von den Ölen der Seetiere absehen, regelmäßig ihrer Hauptmasse nach Ester der drei Fettsäuren Stearin-, Palmitin- und Ölsäure. Dies ist jedoch nicht so zu verstehen, als beständen die Neutralfette aus Gemengen von Estern mit je nur einer Fettsäure, z. B. aus Gemengen von Tristearin, Tripalmitin und Triolein. Sowohl in tierischen wie in pflanzlichen Fetten kommen nämlich reichlich gemischte Triglyzeride wie Distearopalmitin, Distearoolein, Dipalmitostearin, Dipalmitoolein, Oleopalmitostearin, Oleobutyropalmitin (in Butter) u. a. vor, und es scheint, als würde vielleicht die Hauptmasse der tierischen Fette aus gemischten Glyzeriden bestehen. In einigen Tierfetten, namentlich im Milchfett, kommen auch in ziemlicher Menge Glyzeride der flüchtigen Fettsäuren, Buttersäure, Kapron-, Kapryl- und Kaprinsäure vor. Außer den obengenannten drei gewöhnlichsten Fettsäuren, Stearin-, Palmitin- und Ölsäure, hat man im Fette von Menschen und Tieren — abgesehen von einigen bisher nur wenig studierten oder nur selten vorkommenden Fettsäuren — als Glyzeride auch folgende nicht flüchtige, gesättigte Fettsäuren, nämlich Laurinsäure, $C_{12}H_{24}O_2$, Myristinsäure, $C_{14}H_{28}O_2$, und Arachinsäure, $C_{20}H_{40}O_2$ ($C_{22}H_{44}O_2$?), gefunden. Von ungesättigten Fettsäuren kommen außer der Ölsäure als Glyzeride wahrscheinlich in kleinen Mengen auch Säuren der Linolsäurereihe, $C_nH_{2n-4}O_2$ und der Linolensäurereihe, $C_nH_{2n-6}O_2$ vor. In dem Pflanzenreiche, kommen außer den gewöhnlichsten drei Glyzeriden bisweilen auch reichlich Triglyzeride von anderen Fettsäuren, wie z. B. Laurinsäure, Myristinsäure,

Leinölsäure, Erukasäure u. a. vor. In vielen Pflanzenfetten sind außerdem auch Oxyfettsäuren und hochmolekulare Alkohole gefunden worden. Inwieweit Spuren von Oxyfettsäuren im Tierreiche vorkommen, bleibt noch zu untersuchen; das Vorkommen von Monoxystearinsäure scheint jedoch bewiesen zu sein¹. Das Vorkommen von hochmolekularen Alkoholen, wenn auch gewöhnlich nur in kleinen Mengen, im Tierfett ist ebenfalls sicher erwiesen. Auch trocknende Fette hat man bei einigen höheren Tieren, wie Hasen, Wildkaninchen, Wildschwein und Auerhahn gefunden².

Verschiedene Tierfette. Das Fett hat nicht nur bei verschiedenen Tierarten, sondern auch in den verschiedenen Körperteilen derselben Tierart eine wesentlich verschiedene, von den relativen Mengenverhältnissen der verschiedenen Fette abhängige Konsistenz. In den festeren Fetten — den Talgarten — überwiegen Glyceride mit Stearin- und Palmitinsäure, während die weniger festen und die flüssigen Fette durch einen größeren Reichtum an ölsäurereichen Glyceriden ausgezeichnet sind. Fette dieser Art finden sich in verhältnismäßig reichlicher Menge bei Kaltblütern, und dies ist der Grund, warum das Fett der letzteren bei solchen Wärmegraden noch flüssig bleibt, bei welchen das Fett der Warmblüter erstarrt. Im Menschenfett aus verschiedenen Organen und Geweben sollen angeblich rund 650—850⁰/₁₀₀ Ölsäure vorhanden sein. Bei Kindern ist der Gehalt des Fettes an Ölsäure kleiner, nimmt aber mit dem Alter zu³. Der Schmelzpunkt der Fette wird durch die verschiedene Zusammensetzung des Gemenges bedingt und er ist dementsprechend nicht nur für das Fett verschiedener Gewebe desselben Individuums, sondern auch für das Fett desselben Gewebes bei verschiedenen Tieren ein verschiedener.

Die Fette von Seetieren, Fischen, Seehunden und Walfischen, weichen in vielen Beziehungen von denen der Landtiere ab. Bei den Haifischen enthält das Fett reichliche Mengen, bis zu 50—90⁰/₁₀₀, unverseifbare Stoffe, unter denen man teils einen Kohlenwasserstoff Spinacen oder Squalen von der Formel $C_{30}H_{50}$ (CHAPMAN, TSUJIMOTO) und teils mehrere hochmolekulare Alkohole (SCHMIDT-NIELSEN, TOYAMA) gefunden hat. Das Fett der Walfische enthält Fettsäureester von höheren Alkoholen (siehe Walrat), und in dem Fette von Seehunden und Fischen, wie Hering und Dorsch, kommen Glyceride von sowohl gesättigten wie insbesondere von mehr oder weniger ungesättigten Säuren vor. BULL hat solche Säuren aus Dorschleberöl und BONNEVIE-SVENDSEN⁴ aus Heringsöl isoliert.

Aus Heringsöl erhielt der letztgenannte Forscher außer Myristin-, Palmitin-, Stearin-, Öl- und Erukasäure, die letztere in reichlicher Menge, folgende ungesättigte Säuren. Von der Reihe $C_nH_{2n-2}O_2$, die von BULL in Dorschlebertran gefundene Säure $C_{16}H_{30}O_2$, die nunmehr, wegen ihres reichlichen Vorkommens bei Seetieren, von ihm Zoomarinsäure genannt wird und ferner Gadoleinsäure, $C_{20}H_{38}O_2$. Von der Reihe $C_nH_{2n-4}O_2$ erhielt er Isolinolensäure, $C_{18}H_{32}O_2$, von der Reihe $C_nH_{2n-6}O_2$ Klupanodonsäure, $C_{18}H_{28}O_2$, die schon früher aus japanischem Heringsöl isoliert worden war, und aus der Reihe $C_nH_{2n-10}O_2$ zwei neue Säuren $C_{20}H_{30}O_2$ und $C_{22}H_{34}O_2$, nebst einer wahrscheinlich neuen Säure von der Formel $C_{21}H_{32}O_2$. In Lebertran fand ELLMER die Therapinsäure, $C_{18}H_{28}O_2$, welche dieselbe Zusammensetzung wie die Klupanodonsäure hat. Zu bemerken ist jedoch, daß die von TSUJIMOTO aus japanischem Sardintran gewonnene Klupanodonsäure die Formel $C_{22}H_{34}O_2$ hatte und durch Hydrierung in Behensäure überging. In Lebertran fand ELLMER ferner die

¹ ERBEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 30; BERNERT, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 49.

² Vgl. AMTHOR und ZINK, Zeitschr. f. analyt. Chem. 36; KURBATOFF, MALYS Jahresber. 22.

³ Bezüglich der Literatur über Fette s. man: A. JOLLES, Chemie der Fette. 2. Aufl., 1912 und W. GLIKIN, Chemie der Fette, Lipide und Wachsarten 1913. Vgl. ferner: KNÖPFELMACHER, Untersuchungen über das Fett im Säuglingsalter usw. Jahrb. f. Kinderheilk. (N. F.) 45; JAECKLE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 36. ⁴ A. CHASTON CHAPMAN, MALYS Jahresb. 47; M. TSUJIMOTO, Chem. Zentralbl. 1918. I; S. SCHMIDT-NIELSEN, Förhandl. vid 16 skand. Naturforskarmötet, Christiania 1916; U. TOYAMA, Ref. in Chem. Zentralbl. 1923. I; BULL, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 39; J. A. BONNEVIE-SVENDSEN. vgl. MALYS Jahresb. 46.

Jekoleinsäure, die mit der Gadoleinsäure von BULL identisch sein dürfte. Die im Trane von *Balaena rostrata* gefundene Döglingsäure, $C_{19}H_{36}O_2$, ist nach BULL wahrscheinlich nur ein Gemenge von Ölsäure und Gadoleinsäure, und die im Walratöl vorkommende Physetölsäure, $C_{16}H_{30}O_2$, die nach LJUBARSKY¹ in reichlicher Menge auch in Seehundfett vorkommt, hat dieselbe Zusammensetzung wie die Zoomarinsäure².

Eigenschaften. Die gewöhnlichen Neutralfette sind farblos oder gelblich, in möglichst reinem Zustande geruch- und geschmacklos. Sie sind leichter als Wasser, auf welchem sie im geschmolzenen Zustand als sog. Fettaggen schwimmen. Sie sind unlöslich in Wasser; in siedendem Alkohol lösen sie sich, scheiden sich aber beim Erkalten — oft kristallinisch — aus. In Äther, Benzol, Chloroform, Schwefelkohlenstoff und Petroleumäther sind sie leicht löslich. Mit Lösungen von Gummi oder Eiweiß geben die flüssigen Neutralfette beim Schütteln eine Emulsion. Zur Emulsionsbildung mit Wasser allein ist ein starkes und anhaltendes Schütteln erforderlich, und die so erhaltene Emulsion ist wenig dauerhaft. Bei Gegenwart von etwas Seife entsteht dagegen äußerst leicht eine sehr feine und dauerhafte Emulsion. Das Fett gibt auf Papier nicht verschwindende Flecke; es ist nur im Hochvakuum unzersetzt destillierbar, siedet bei etwa 300° C unter teilweiser Zersetzung und verbrennt mit leuchtender und rußender Flamme. Die Fettsäuren haben die meisten der obengenannten Eigenschaften mit den Neutralfetten gemeinsam, unterscheiden sich aber von ihnen dadurch, daß sie, in Alkohol-Äther gelöst, sauer reagieren und die Akroleinprobe nicht geben. Die Neutralfette entwickeln nämlich bei genügend starkem Erhitzen allein, noch leichter aber beim Erhitzen mit Kaliumbisulfat oder anderen, Wasser entziehenden Stoffen stark reizende Dämpfe von Akrolein, von der Zersetzung des Glycerins herrührend: $C_3H_5(OH)_3 - 2H_2O = C_2H_3 \cdot CHO$.

Verseifung. Die Neutralfette können unter Aufnahme von den Bestandteilen des Wassers nach dem folgenden Schema gespalten werden $C_3H_5(OR)_3 + 3H_2O = C_3H_5(OH)_3 + 3HOR$. Diese Spaltung kann durch das Pankreasenzym und andere im Tier- und Pflanzenreiche vorkommende Enzyme, Lipasen genannt, z. B. die Rizinuslipase, bewirkt werden. Umgekehrt kann man aber auch (vgl. Kapitel 1) Synthesen von Fettsäureestern mittelst Enzyme, wie Pankreaslipase, zustande bringen. Die Spaltung der Neutralfette kann auch durch gespannte Wasserdämpfe oder verdünnte Säuren geschehen. Am häufigsten zerlegt man sie jedoch durch Sieden mit nicht zu konzentrierter Alkalilauge oder noch besser (bei zoochemischen Arbeiten) mit alkoholischer Kalilösung oder Natriumalkoholat. Bei diesem Verfahren, welches Saponifikation genannt wird, entstehen die Alkalisalze der Fettsäuren (Seifen). Geschieht die Saponifikation mit Bleioxyd, so wird Bleipflaster, fettsaures Bleioxyd, erhalten. Als Verseifung oder Saponifikation bezeichnet man indessen nicht nur die Spaltung der Neutralfette durch Alkalien, sondern die Spaltung derselben in Fettsäuren und Glycerin überhaupt.

Bei längerem Aufbewahren unter Luftzutritt erleiden die Fette eine Veränderung; sie werden gelblich, reagieren sauer und nehmen einen unangenehmen Geruch und Geschmack an. Sie werden „ranzig“, und bei diesem Ranzigwerden findet erst eine teilweise Spaltung in Glycerin und Fettsäuren und dann eine Oxydation der freien Fettsäuren zu flüchtigen, unangenehm riechenden Stoffen statt.

Unter den im Tierreiche vorkommenden Glyceriden sind wenigstens beim Menschen und den Landtieren diejenigen mit Palmitin-, Stearin- und Ölsäure die allerwichtigsten. Da diese Glyceride zu großem Teil, vielleicht größtenteils, gemischte Glyceride sein dürften, und da Triglyceride von nur einer einzigen

¹ ELLMER, Bioch. Zentralbl. 9, S. 414; LJUBARSKY, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 57.

² Bei E. ANDRÉ, Bull. soc. chim. de France, Ser. 4, 33 findet man eine Zusammenstellung der neueren Untersuchungen über die Öle der Seetiere.

Fettsäure, z. B. Tristearin oder Tripalmitin, weniger reichlich vorkommen, werden hier in erster Linie diese drei Fettsäuren und nur mehr beiläufig ihre Neutralfette erwähnt. Glyceride anderer Art sollen im Zusammenhang mit den betreffenden Organen oder Flüssigkeiten besprochen werden.

Die **Palmitinsäure**, $C_{16}H_{32}O_2$ oder $CH_3(CH_2)_{14}COOH$, welche die im Menschenfett in größter Menge eingehende feste Fettsäure sein soll, kommt unter anderem auch reichlich in Butter und in Palmöl (wovon der Name herrührt) vor. Sie kristallisiert aus alkoholischer Lösung in Büscheln von feinen Nadeln. Der Schmelzpunkt ist $+63,5$ — $64^\circ C$, doch ändert die Beimengung von Stearinsäure, je nach dem wechselnden relativen Mengenverhältnisse der zwei Säuren, den Schmelz- bzw. Erstarrungspunkt wesentlich. Die Palmitinsäure ist in kaltem Alkohol etwas weniger schwer löslich als die Stearinsäure; in siedendem Alkohol, Äther, Chloroform und Benzol sind beide dagegen etwa gleich löslich. Das Bariumsalz = $21,17\%$ Barium; das Silbersalz enthält $29,72\%$ Silber.

Das **Tripalmitin**, $C_{51}H_{98}O_6 = C_3H_5 \cdot O_3 \cdot (C_{16}H_{31}O)_3$, kristallisiert beim Erkalten seiner warm gesättigten Lösung in Äther oder Alkohol in sternförmigen Rosetten von feinen Nadeln. Es hat etwas verschiedene Schmelz- und Erstarrungspunkte je nach der Art und Weise wie es vorher behandelt worden ist. Als Schmelzpunkt wird oft $+62^\circ C$ angegeben, nach GLIKIN soll er 63 — $65^\circ C$ sein. Nach dem Erstarren schmilzt es jedoch bei weiterem Erwärmen nach einstimmigen Angaben bei $66,5^\circ C$.

Die **Stearinsäure**, $C_{18}H_{36}O_2 = CH_3 \cdot (CH_2)_{16} \cdot COOH$, kommt besonders in den festeren Talgarten, aber auch in anderen tierischen wie vegetabilischen Fetten vor. Sie ist auch wie die Palmitinsäure in freiem Zustande in zersettem Eiter, in dem Auswurfe bei Lungengangrän und in käsiger Tuberkelmasse gefunden worden. Als Kalksalz kommt sie in Exkrementen und Leichenwachs und als Alkalisalz in Galle, Blut, Transsudaten und Eiter in geringer Menge vor. Sie ist hierbei regelmäßig von Palmitinsäure begleitet.

Die Säure kristallisiert (aus siedendem Alkohol beim Erkalten) in großen, glänzenden, länglichen rhombischen Schüppchen oder Blättern. Sie ist schwerlöslicher als die anderen Fettsäuren und hat den Schmelzpunkt $69,2^\circ C$. Ihr Bariumsalz enthält $19,49\%$ Barium, das Silbersalz $27,59\%$ Silber.

Das **Tristearin**, $C_{57}H_{110}O_6 = C_3H_5 \cdot O_3 \cdot (C_{18}H_{35}O)_3$, ist das festeste und schwerlöslichste der drei gewöhnlichen Neutralfette. In kaltem Alkohol ist es fast unlöslich und in kaltem Äther sehr schwer löslich (in 225 Teilen). Aus warmem Alkohol scheidet es sich beim Erkalten in rektangulären, seltener in rhombischen Tafeln aus. Bezüglich des Schmelzpunktes differieren die Angaben etwas. Das reine Stearin schmilzt nach HEINTZ¹ vorübergehend bei $+55^\circ$ und dauernd bei $71,5^\circ$.

Margarinsäure, $C_{17}H_{34}O_2 = CH_3(CH_2)_{15}COOH$. Die unter diesem Namen beschriebene, in altem Eiter, in dem Auswurfe bei Lungengangrän usw. oft als sehr langgezogene, dünne, um ihre Längachse gedrehte, kristallinische Blättchen gefundene Säure scheint ein Gemenge von Stearin- und Palmitinsäure zu sein. Ein Gemenge von Palmitin und Stearin wurde früher Margarin genannt.

Die **Ölsäure**, $C_{18}H_{34}O_2 = CH_3 \cdot (CH_2)_7 \cdot CH : CH \cdot (CH_2)_7 \cdot COOH$, auch Oleinsäure oder Elainsäure genannt, kommt als Glycerinester in den meisten tierischen und pflanzlichen Fetten, namentlich in den Ölen, vor. Sie ist eine ungesättigte Säure der Reihe $C_nH_{2n-2}O_2$ und nimmt dementsprechend an der Stelle der Doppelbindung zwei Halogenatome, z. B. Jod auf, ein Verhalten, welches der Bestimmung der Jodzahl zugrunde liegt. Durch Aufnahme von Wasserstoff — wie durch Erhitzen mit Jodwasserstoff und rotem Phosphor oder Einleiten

¹ Annal. d. Chem. u. Pharm. 92, S. 300.

von Wasserstoff in die ätherische Lösung der Säure bei Gegenwart von kolloidalem Palladium — geht sie in die entsprechende gesättigte Säure, die Stearinsäure, über. Durch Oxydation mit Kaliumpermanganat in verdünnter alkalischer Lösung in der Kälte liefert sie Dioxystearinsäure $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\cdot\text{CHOH}\cdot\text{CHOH}\cdot(\text{CH}_2)_7\cdot\text{COOH}$. An der Luft oxydiert sich die Ölsäure leicht unter Bildung saurer Produkte, und durch ihre Oxydation dürfte auch die Entstehung der in einzelnen Fällen im Tierfett gefundenen Monoxystearinsäure zu erklären sein. Beim Erhitzen liefert die Ölsäure neben flüchtigen Fettsäuren die bei 127°C schmelzende Sebazinsäure, $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4$, und von salpetriger Säure wird sie in die isomere, feste, bei 45° schmelzende Elaidinsäure übergeführt.

Die Ölsäure ist bei gewöhnlicher Temperatur eine farb-, geschmack- und geruchlose, ölige Flüssigkeit, die bei etwa $+4^\circ\text{C}$ kristallinisch erstarrt und dann erst bei $+14^\circ\text{C}$ wieder schmilzt. Sie ist unlöslich in Wasser, löst sich aber in Alkohol, Äther, Chloroform und Petroleumäther. Mit konzentrierter Schwefelsäure und etwas Rohrzucker gibt sie eine prachtvoll rote oder rotviolette Flüssigkeit, deren Farbe der bei der PETTENKOFERSchen Gallensäureprobe entstehenden ähnlich ist. Wird die Lösung der Ölsäure in Eisessig mit ein wenig Chromsäure (in Eisessig gelöst) und dann mit konzentrierter Schwefelsäure versetzt, so wird die grüne Lösung allmählich violett oder kirschrot und zeigt ein charakteristisches Spektrum mit zwei Streifen in Grün, einen breiten dicht am Blau und einen schwächeren näher dem Gelb (LIFSCHÜTZ)¹. Das Bariumsalz der Ölsäure enthält 19,65% Barium; das Silbersalz 27,73% Silber.

Wird die wässrige Lösung der Alkaliverbindung der Ölsäure mit Bleiazetat gefällt, so erhält man eine weiße, zähe, klebrige Masse von ölsaurem Blei, welche in Wasser nicht, in Alkohol wenig, aber in Äther löslich ist. In Benzol ist dieses Salz leichter löslich als die Bleisalze der Stearin- und Palmitinsäure, und man benutzt dieses Verhalten der Bleisalze zu Äther und Benzol zur Trennung der Ölsäure von den anderen Fettsäuren.

Das Triolein, $\text{C}_{57}\text{H}_{104}\text{O}_6 = \text{C}_3\text{H}_5\cdot\text{O}_3\cdot(\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O})_3$, ist bei gewöhnlicher Temperatur ein fast farbloses Öl von 0,914 spez. Gewicht, ohne Geruch und eigentlichen Geschmack. Bei -6°C erstarrt es zu kristallinen Nadeln. An der Luft wird es leicht ranzig. Es löst sich schwer in kaltem Alkohol, leichter in warmem oder in Äther. Von salpetriger Säure wird es in das isomere Elaidin übergeführt. Das Olein ist ein Lösungsmittel für Stearin und Palmitin.

Wie die Ölsäure resp. das Olein können auch die noch mehr ungesättigten Fettsäuren und deren Glyzeride durch Einwirkung von Wasserstoff bei Gegenwart von geeigneten Katalysatoren hydriert und dadurch in neue Produkte von ganz anderen physikalischen Eigenschaften übergeführt werden. In dieser Weise können flüssige tierische Öle und Trane in gehärtete Fette übergeführt und dadurch in geeignete Speisefette umgewandelt werden, was von besonders großem praktischem Interesse ist.

Zum Nachweis von Fett in einer tierischen Flüssigkeit oder in tierischen Geweben muß man erst in passender Weise das Fett mit Äther ausschütteln oder extrahieren. Nach dem Verdunsten des Äthers wird der Rückstand auf Fett und Fettsäuren geprüft. Das Neutralfett erkennt man zum Unterschied von den Fettsäuren durch die Akroleinprobe, und die letzteren daran, daß sie bei ihrer Auflösung in einem Alkohol-Äthergemenge diesem eine saure Reaktion geben. Zur Trennung der Fette von Cholesterin und anderen nicht verseifbaren Stoffen, wie auch zur Ermittlung der Art der verschiedenen Fettstoffe, muß man die Fette mit Lauge, alkoholischer Kalilauge oder mit Natriumalkoholat verseifen. Bezüglich dieser Operationen wie auch der weiteren Untersuchung und der Trennung verschiedener Fettsäuren voneinander wird auf ausführlichere Handbücher hingewiesen.

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 56.

Untersuchungsmethoden. Es gibt auch einige andere chemische Prozeduren, welche für die Untersuchung der Fette von Wichtigkeit sind. Außer dem Schmelz- bzw. Erstarrungspunkte und dem Brechungsexponenten bestimmt man nämlich auch folgendes: Die Säurezahl, welche ein Maß für den Gehalt eines Fettes an freien Fettsäuren gibt und die man durch Titration des in Alkohol-Äther gelösten Fettes mit $\frac{n}{10}$ Natronlauge unter Anwendung von Thymolphthalein als Indikator findet. Die Verseifungszahl, welche angibt, wie viele mg Kalihydrat bei der Verseifung von 1 g Fett mit $\left(\text{z. B. } \frac{n}{2}\right)$ alkoholischer Kalilauge von den Fettsäuren gebunden werden. Die REICHERT-MEISSLSche Zahl, welche die Menge flüchtiger Fettsäuren angibt, die in einer bestimmten Menge Neutralfett (z. B. 5 g) enthalten ist. Das Fett wird verseift, darauf mit einer Mineralsäure übersäuert und destilliert, wobei die flüchtigen Fettsäuren übergehen und in titriertes Alkali aufgefangen werden. Die Jodzahl (nach HÜBL, WIJS oder HANUS) gibt die Menge Jod an, die von einer bestimmten Menge Fett durch Addition aufgenommen wird. Sie ist hauptsächlich ein Maß für den Gehalt des Fettes an ungesättigten Fettsäuren, in erster Linie an Ölsäure bzw. Olein. Es können aber auch andere Stoffe (wie das Cholesterin) Jod und andere Halogene durch Addition aufnehmen. Eine sorgfältige vergleichende Prüfung der verschiedenen Methoden zur Jodzahlbestimmung haben SCHMIDT-NIELSEN und A. W. OWE¹ ausgeführt. Es ist ferner zu nennen die Azetylzahl, welche eine Schätzung der Menge solcher Fettbestandteile, welche OH-Gruppen enthalten, ermöglicht und welche eine Überführung der letztgenannten Stoffe (Oxyfettsäuren, Alkohole u. a.) in die entsprechenden Azetylerster durch Kochen mit Essigsäurehydrid voraussetzt.

Bezüglich dieser Operationen wie auch der weiteren Untersuchung, der Trennung verschiedener Fettsäuren voneinander und der quantitativen Bestimmung sowohl des Fettes wie der einzelnen Fettsäuren wird auf ausführlichere Handbücher hingewiesen.

Die Fette sind arm an Sauerstoff, aber reich an Kohlenstoff und Wasserstoff. Sie repräsentieren also eine große Summe von chemischer Energie, und dementsprechend liefern sie auch bei ihrer Verbrennung reichliche Mengen Wärme. In dieser Hinsicht nehmen auch die Fette unter den Nahrungsstoffen den ersten Rang ein und sie werden hierdurch von sehr großer Bedeutung für das Tierleben. Zu dieser Bedeutung, wie auch zu der Fettbildung und dem Verhalten des Fettes im Tierkörper, werden wir in einigen der folgenden Kapitel zurückkommen.

An die gewöhnlichen Tierfette schließen sich die tierischen Wachsarten, die wesentlich Ester von Fettsäuren mit hochmolekularen Alkoholen sind, nahe an. Zu den Tierwachsen gehören der Walrat, das Bienenwachs, die in Kapitel 16 zu besprechenden Hautfette, Wollfett, Hauttalg, Burzeldrüsenfett und Psyllawachs.

Walrat. Beim Pottwale findet sich in einer großen Vertiefung der Schädelknochen eine beim lebenden Tiere ölige Flüssigkeit, der Walrat, welcher nach dem Tode beim Erkalten in einen kristallinen Anteil, den Walrat im eigentlichen Sinne, und in einen flüssigen, das Walratöl sich scheidet. Das letztere wird durch Auspressen von jenem getrennt. Der Walrat findet sich auch bei anderen Walfischarten und bei einigen Delphinarten.

Der gereinigte feste Walrat, welcher Zetin genannt wird, ist ein Gemenge von Fettsäureestern. Der Hauptbestandteil ist der Palmitinsäure-Zetylerster, dem geringe Mengen von Estern der Laurinsäure, Myristinsäure und Stearinsäure mit Radikalen der Alkohole Lethal, $C_{12}H_{25}\cdot OH$, Methal $C_{14}H_{29}\cdot OH$ und Stethal, $C_{18}H_{37}\cdot OH$, beigemischt sind.

Das **Zetin** ist eine schneeweiße, perlmutterglänzende, blättrig kristallinische, spröde, dem Anfühlen nach fettige Masse, welche je nach der Reinheit einen verschiedenen Schmelzpunkt $+30$ bis $+50^{\circ} C$ zeigt. Das Zetin ist unlöslich in Wasser, löst sich aber leicht in kaltem Äther, flüchtigen und fetten Ölen. Es löst sich in siedendem Alkohol, kristallisiert aber beim Erkalten aus. Von einer Lösung von Kalihydrat in Wasser wird es schwierig, von alkoholischer Kalilösung dagegen leicht verseift, und es werden dabei die obengenannten Alkohole frei gemacht.

Äthal oder Zetylalkohol, $C_{16}H_{34}O = \begin{matrix} CH_3 \\ (CH_2)_{14} \\ CH_2OH \end{matrix}$, welches auch in kleinen Mengen im

Bienenwachs und nach LUDWIG und v. ZEYNIK auch im Dermoidzystenstoff vorkommen soll, was indessen von AMESDER² bezweifelt wird, stellt weiße, durchsichtige, geruch- und

¹ Kristiania Vidensk. Selsks. Skrifter. Math.-naturw. Klasse 1923. ² LUDWIG und v. ZEYNEK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 23; AMESDER ebenda 52.

geschmacklose Kristallmassen dar, welche in Wasser unlöslich, in Alkohol und Äther aber leicht löslich sind. Das Äthal schmilzt bei $+49,5^{\circ}$ C.

Das Walratöl soll bei der Verseifung Valeriansäure, kleine Mengen fester Fettsäuren und Phytetölsäure (s. oben S. 181) liefern.

Das Bienenwachs enthält als Hauptbestandteile: 1. Die Zerotinsäure, $C_{26}H_{52}O_2$ oder $C_{27}H_{54}O_2$, welche als Zerylester in chinesischem und als freie Säure in gewöhnlichem Wachs vorkommt. Sie löst sich in siedendem Alkohol und scheidet sich beim Erkalten kristallinisch aus. Der von ihr getrennte, erkaltete, alkoholische Auszug des Wachses enthält Zerolein, welches wahrscheinlich ein Gemenge ist, 2. das Myrizin, welches den Hauptbestandteil des in Alkohol, warmem wie kaltem, unlöslichen Teiles des Wachses darstellt. Das Myrizin besteht hauptsächlich aus dem Palmitinsäureester des Melissyl-(Myrizyl-)Alkohols, $C_{30}H_{61}\cdot OH$ oder $C_{31}H_{63}O$. Dieser Alkohol ist ein bei $+85^{\circ}$ C schmelzender, seidenglänzender, kristallinischer Stoff. 3. Außerdem enthält das Wachs mehrere, nicht näher studierte Stoffe, die zu großem Teil unverseifbar sind und auch Kohlenwasserstoffe enthalten. Außer Zerotinsäure und Melissinsäure haben A. GASCARD und G. DAMOY¹ aus dem Bienenwachs zwei neue Säuren, die Neozerotinsäure, $C_{25}H_{50}O_2$, Schmelzpunkt $77,8^{\circ}$, und Montansäure, $C_{29}H_{58}O_2$, Schmelzpunkt $86,8^{\circ}$, isoliert. Die Neozerotin- und die Melissinsäure sollen die Hauptbestandteile sein. Daneben kommen auch den verschiedenen Säuren entsprechende Alkohole und Kohlenwasserstoffe vor.

II. Phosphatide.

In naher Beziehung zu den Fetten steht eine Gruppe von stickstoffhaltigen, Phosphorsäure- und Fettsäureradikale enthaltenden Estern, deren am längsten bekannte Repräsentant das Lezithin ist. Das letztere hat man allgemein als eine Esterverbindung von einer stickstoffhaltigen Base, dem Cholin, mit einer Fettsäure-Glyzerinphosphorsäure betrachtet, und nach THUDICHUM² sollen im Tierkörper, namentlich im Gehirne, auch andere mehr oder weniger analog gebaute Stoffe vorkommen. Sämtlichen diesen Stoffen hat er den Gruppennamen Phosphatide gegeben.

Gruppen von Phosphatiden. Diejenigen Phosphatide, welche nur ein Phosphorsäureradikal im Moleküle enthalten, nannte er Monophosphatide, die mit zwei solchen Radikalen Diphosphatide. Die Monophosphatide können ihrerseits ein, zwei oder mehrere Atome Stickstoff im Moleküle enthalten, und dementsprechend unterscheidet man zwischen Monoamino- (P:N = 1:1), Diamino- (P:N = 1:2), Triaminomonophosphatiden (P:N = 1:3) usw.

Ebenso können, wie man annimmt, die Disphosphatide auf je 2 Atome Phosphor resp. 1, 2 oder 3 Atome Stickstoff enthalten (Mono-, Di- oder Triaminodiphosphatide). Phosphatide mit 4 oder mehreren Atomen Stickstoff auf je 1 Atom Phosphor sollen angeblich auch vorkommen, aber diese Angaben dürften weiterer Prüfung bedürftig sein. Nach THUDICHUM soll es auch (in dem Gehirne) stickstofffreie Phosphatide geben; aber solche Stoffe, wenn sie überhaupt vorkommen, dürfte man jedenfalls vorläufig nicht zu den eigentlichen Phosphatiden rechnen können.

Die bisher am genauesten untersuchten Phosphatide scheinen Esterverbindungen zwischen Stickstoffbasen und Fettsäureglyzerinphosphorsäure zu sein; nach THUDICHUM soll es aber auch Phosphatide geben, die keine Glyzeringruppe enthalten. Ein solches ist das im Gehirne und anderen Organen gefundene Sphingomyelin und das in Nieren gefundene Karnaubon, dessen Existenz jedoch in neuerer Zeit geleugnet worden ist. Zu den Phosphatiden rechnet man auch einen von FRÄNKEL und KAFKA aus dem Gehirn isolierten Phosphorsäureester (vgl. Kapitel 12), der weder Glyzerin noch einen anderen Alkohol und als Base Diglykosamin enthält. Dieser Ester ist jedenfalls nach einem ganz anderen

¹ Compt. Rend. 177. ² Die chemische Konstitution des Gehirns des Menschen und der Tiere. Tübingen 1901.

Typus als die Phosphatide THUDICHUMS gebaut, und in diesem Kapitel werden nur die Phosphatide im Sinne THUDICHUMS abgehandelt.

Die in den Phosphatiden vorkommenden Fettsäuren können verschiedener Art sein. Meistens kommt wohl, wie man annimmt, ein Radikal der Ölsäure oder einer anderen, noch weniger gesättigten Fettsäure vor; es sind aber auch Phosphatide bekannt, die nur gesättigte Fettsäuren enthalten. Dementsprechend kann man auch die Phosphatide in gesättigte und ungesättigte einteilen. Die ungesättigten addieren Jod, nehmen Sauerstoff aus der Luft auf, sind autoxydabel und verändern sich leicht. Sie geben auch eine schöne Reaktion mit der PETTENKOFERSCHEN Gallensäureprobe. Die basischen Bestandteile der am genauesten studierten Phosphatide sind das Cholin und der Aminoäthylalkohol (das Kolamin).

Vorkommen und Bedeutung der Phosphatide. Die Phosphatide haben eine sehr große Verbreitung sowohl im Pflanzen- wie im Tierreiche und sie sind primäre Zellbestandteile, die unzweifelhaft von sehr großer Bedeutung für das Leben und die Funktionen der Zellen sind¹. Die Bedeutung der Phosphatide (oder Lipoide) für die Begrenzungsschicht der Zelle, wie für die osmotischen Prozesse und den Stoffwechsel in derselben, ist schon im Kapitel I besprochen worden. Die ungesättigten, leicht oxydablen Phosphatide spielen auch möglicherweise eine Rolle als Sauerstoffüberträger; und als Bestandteile der Nahrung haben die Phosphatide ebenfalls eine sehr wichtige Aufgabe zu erfüllen. Für gewisse Toxinwirkungen, für die serologische Hämolyse wie für die Resistenz und Permeabilität der roten Blutkörperchen sind sie von großer Bedeutung. Auf die Gerinnung resp. das Flüssigbleiben des Blutes können sie einen unverkennbaren Einfluß ausüben und sie stehen auch in naher Beziehung zu gewissen Enzymwirkungen. Daß sie für die Entwicklung und das Wachstum sehr wichtig sind, unterliegt wohl auch keinem Zweifel. Man hat nämlich gefunden, daß die Menge der Phosphatide besonders bei Neugeborenen reichlich ist und daß die letzteren gewissermaßen einen Vorrat an Phosphatiden mit zur Welt bringen, welcher Vorrat dann während des Zuwachses stetig abnimmt.

Lipoide. Die Phosphatide hat man meistens in amorphem (unreinem) Zustande erhalten. Sie sind farblos oder schwach gelblich gefärbt, schmelzen beim Erwärmen und verbrennen unter Hinterlassung von phosphorhaltiger Kohle. Mit Alkali und Salpeter geschmolzen liefern sie Alkaliphosphat. Die Phosphatide werden zu den Lipoiden gerechnet, und dies aus dem Grunde, daß jedes Phosphatid wenigstens von einigen der gewöhnlichen Lösungsmittel der Fette (Alkohol, Äther, Benzol, Petroläther usw.) gelöst wird. Die Lipoidgruppe läßt sich indessen nicht chemisch hinreichend charakterisieren, indem man nämlich zu dieser Gruppe chemisch so verschiedenartige Stoffe, wie Phosphatide, Sterine und Zerebroside rechnet. Vom chemischen Gesichtspunkte aus ist der Name Lipoide nicht berechtigt.

Zu den Lösungsmitteln für Lipoide zeigen die verschiedenen Phosphatide ein ungleiches Verhalten, indem z. B. das eine in Äther löslich, das andere darin unlöslich ist usw., und derartige Verschiedenheiten sind für ihre Darstellung von Wichtigkeit. Von Azeton werden wenigstens die meisten aus ihrer Lösung, wenn auch nicht vollständig, gefällt, und auch dieses Verhalten kann für ihre Darstellung von besonderer Bedeutung sein. Die Löslichkeits- und Fällbarkeitsverhältnisse eines Phosphatids können indessen durch andere Stoffe, durch die

¹ Bezüglich Menge und Bedeutung der Phosphatide (des Lezithins) vgl. man: GLIKIN, Bioch. Zeitschr. 4 u. 7; NERKING ebenda 10; STOKLASA, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 29, Wien. Sitz.-Ber. 104, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25; W. DANILEWSKY, Compt. Rend. 121 u. 123; W. KOCH, Zeitschr. f. physiol. Chem. 37; J. BANG, Chemie und Biochemie der Lipoide, 1911 und ABDERHALDEN, Bioch. Handlexikon III.

eigenen Zersetzungsprodukte und durch die gleichzeitige Gegenwart von einem anderen oder von mehreren Phosphatiden wesentlich geändert werden. Die Phosphatide werden von mehreren Metallsalzen, besonders Platinchlorid und Kadmiumchlorid gefällt, ein Verhalten, welches man ebenfalls oft zu ihrer Reindarstellung benutzt hat.

Eigenschaften. Die Phosphatide sind in Wasser nicht löslich, quellen aber in Wasser zu einer kleisterähnlichen Masse auf, die unter dem Mikroskope schleimig-ölige Tropfen oder Fäden, sog. Myelinformen (vgl. Kapitel 12) zeigen können. Mit viel Wasser geben sie Emulsionen oder kolloide Lösungen, die von Neutralsalzen der Alkalien und noch leichter der Erdalkalien gefällt werden. Von anderen Stoffen, wie von Eiweißstoffen, werden sie leicht mit niedergedrissen und sie können hierdurch die Löslichkeit anderer Stoffe wesentlich verändern. Inwieweit es hierbei um eine Adsorption oder um chemische Verbindungen sich handelt, ist nicht klar, und die Verhältnisse dürften nicht in allen Fällen dieselben sein. Die „Verbindungen“ mit Eiweiß, die Vitelline und Lezithalbumine, sind schon in einem vorigen Kapitel besprochen worden, und die Notwendigkeit mehr eingehender Untersuchungen auf diesem Gebiete wurde dort hervorgehoben. Ebenso erwünscht sind aber auch fortgesetzte Untersuchungen über die sog. Lezithinzucker (BING), über deren Natur man nicht einig ist. Nach den Untersuchungen von WINTERSTEIN, HRE STAND und E. SCHULZE sollen im Pflanzenreiche kohlehydrathaltige Lezithine (Phosphatide) vorkommen, die bis gegen 20% Kohlehydrat enthalten können. Inwieweit es hier um Verbindungen oder Beimengungen sich handelt, ist jedoch nicht klar¹.

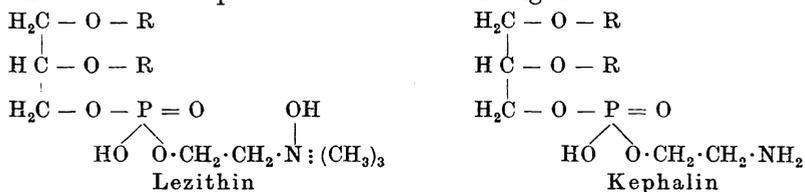
Die Phosphatide scheinen einander sehr nahe zu stehen; sie beeinflussen, wie oben erwähnt, gegenseitig ihre Löslichkeit und Fällbarkeit und werden meistens als Gemenge ausgefällt, die außerordentlich schwer in ihre Bestandteile zu trennen sind. Da sie ferner meistens amorph und leicht oxydabel sind, ist es leicht verständlich, daß ihre Reindarstellung mit den allergrößten Schwierigkeiten verknüpft sein muß. Wie groß diese Schwierigkeiten sind, geht namentlich aus den sehr wertvollen Untersuchungen von H. MACLEAN wie von LEVENE² und ihren Mitarbeitern hervor. Während man meistens eine recht große Anzahl von Phosphatiden verschiedener Art im Tierorganismus annimmt, hat LEVENE die Ansicht ausgesprochen, daß die Anzahl der Phosphatide mit Verbesserungen der Darstellungs- und Reinigungsmethoden eine immer kleinere sein wird, und daß alle tierische Organe praktisch dieselben Phosphatide enthalten. Die Aufklärung dieser Frage muß fortgesetzten Untersuchungen überlassen werden; da man aber keine Gewähr für die Reinheit und die chemische Individualität der meisten bisher beschriebenen Phosphatide hat, dürfte es von wenig Interesse sein, hier eine Übersicht über die Verteilung der bisher angeblich isolierten Phosphatide auf verschiedene Gruppen zu geben. Es werden in diesem Kapitel nur die zwei bisher am meisten studierten Phosphatide Lezithin, Kephalin und (das umstrittene) Cuorin besprochen; die übrigen sollen in den entsprechenden Kapiteln erwähnt werden.

Lezithin und Kephalin. Diese zwei Monoaminomonophosphatide scheinen regelmäßig nebeneinander in tierischen Organen, Geweben und Flüssigkeiten vorzukommen, und Lezithin in gewöhnlichem Sinne ist wohl regelmäßig ein Gemenge von beiden gewesen. Beide sind Ester von der durch zwei Fettsäureradikale substituierten Glycerinphosphorsäure, die nach LEVENE und

¹ WINTERSTEIN und HRE STAND, Zeitschr. f. physiol. Chem. 47 u. 54; SCHULZE ebenda 52 u. 55. ² Bezüglich der Arbeiten von H. MACLEAN und Mitarbeitern s. man: Zeitschr. f. physiol. Chem. 59 und Bioch. Journ. 8 u. 9; bezüglich der von LEVENE und Mitarbeitern: Journ. of biol. Chem. 24, 33, 34, 35, 39, 40, 43, 45, 46, 48, 51, 54, 58, 60.

J. ROLF¹ dieselbe in beiden zu sein scheint. Die Frage von der Art der in den zwei Phosphatiden vorkommenden Fettsäuren ist gegenwärtig etwas verwickelt. Man ist wohl nunmehr der Ansicht, daß in dem Lezithinmoleküle verschiedene Fettsäuren einander vertreten können und daß dementsprechend eine Mehrzahl von Lezithinen vorkommen würde, die durch die verschiedene Natur der Fettsäuren sich unterscheiden. Ähnliches würde wohl auch für das Kephalin gelten. Früher hatte man angenommen, daß es Lezithine mit nur gesättigten Fettsäuren, wie z. B. Distearyl-, Palmityl-stearyllezithin usw. gebe; aber nach THUDICHUM soll jedes Lezithin wenigstens ein Radikal einer ungesättigten Fettsäure enthalten. Als eine solche hat man eine der Linolsäurereihe angehörige Säure bezeichnet, welche vielleicht mit Leinölsäure identisch ist und von THUDICHUM, der sie als erster aus Kephalin erhielt, Kephalsäure genannt wurde. Neben dieser Säure sollte für die beiden Phosphatide Stearinsäure gemeinsam sein.

Fettsäuren der Lezithine. In neueren Untersuchungen haben LEVENE und Mitarbeiter² in sowohl Lezithin aus Eigelb und Leber wie in Gehirnecephalin mindestens zwei ungesättigte Fettsäuren gefunden. Die eine ist Oleinsäure und die andere eine ungesättigte Arachinsäure, Arachidonsäure genannt. Sowohl das Ei- wie das Leberlezithin enthielt außerdem Stearin- und Palmitinsäure, und wahrscheinlich handelt es sich hier also um Gemengen von Lezithinen verschiedener Zusammensetzung. Der wesentlichste Unterschied zwischen Lezithin und Kephalin ist jedenfalls der, daß das Lezithin ein Ester des Cholins und das Kephalin ein Ester des Aminoäthylalkohols ist. Infolge der optischen Aktivität beider Stoffe nimmt man, in Übereinstimmung mit der Ansicht von WILLSTÄTTER und LÜDECKE³ an, daß die Phosphorsäure an die endständige CH₂-Gruppe des Glycerins angeknüpft ist. Dem nun Gesagten entsprechend und da die Natur der Fettsäuren nicht festgestellt ist, kann man vorläufig die Formeln der zwei Phosphatide schematisch in folgender Weise schreiben:



Den obigen Formeln entsprechend zerfällt das Lezithin bzw. Kephalin bei der Verseifung mit Alkali oder Barytwasser in Fettsäuren, Glycerinphosphorsäure und Cholin bzw. Aminoäthylalkohol (Kolamin). Nach einem, zuerst von C. PAAL und H. OEHME⁴ angegebenen Verfahren kann man mit Wasserstoff und kolloidalem Palladium sowohl das Lezithin wie das Kephalin hydrieren, was für das Studium der Phosphatide von großer Bedeutung ist.

Kobragift und Phosphatide. Bei Einwirkung von Kobragift auf Lezithin entsteht, wie P. KYES⁵ gezeigt hat, eine hämolytisch wirkende Substanz, die nach WILLSTÄTTER und LÜDECKE⁶ keine ungesättigte Fettsäure enthält. C. DELEZENNE und E. FOURNEAU⁷ stellten dann als Produkt der Kobrawirkung auf Lezithin dieses Palmityllezithin, von ihnen „Lysozithin“ genannt, als kristallisierende Substanz dar. LEVENE und Mitarbeiter⁸ haben dann aus Rohlezithin (einem Gemenge von Lezithin und Kephalin) durch Kobrahydrolyse ein Gemenge von solchen, von ungesättigten Fettsäuren freien Produkten — Lysolezithine und Lysokephaline genannt — erhalten.

¹ Journ. of biol. Chem. 40. ² Hinsichtlich der Arbeiten von LEVENE und Mitarbeitern s. man Fußnote ², S. 187. ³ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 37. ⁴ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 46. ⁵ Berlin. klin. Wochenschr. 1902 u. 1903 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 41. ⁶ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 37. ⁷ Bull. soc. chim. de France, Ser. 4, 15. ⁸ Journ. of biol. Chem. 55, 58.

Vorkommen. Das Lezithin in gewöhnlichem Sinne, also das Gemenge der beiden Phosphatide, findet sich nach HOPPE-SEYLER¹ in fast allen bisher darauf untersuchten tierischen und pflanzlichen Zellen und ebenso in fast allen tierischen Säften. Besonders reichlich kommt es im Gehirn, Nerven, was besonders von dem Kephalin gilt, in Fischeiern, Eidotter, elektrischen Organen von Rochen, im Sperma und Eiter vor, und es findet sich ferner in den Muskeln und Blutkörperchen, in Blutplasma, Lymphe, Milch, namentlich Frauenmilch, und Galle. Auch in den verschiedensten pathologischen Geweben oder Flüssigkeiten ist das Lezithin gefunden worden. Hierzu ist indessen zu bemerken, daß man in den meisten Fällen nur indirekt, durch Nachweis des organisch gebundenen Phosphors, zu der Anwesenheit von Lezithin geschlossen hat, und daß die obigen Angaben hauptsächlich auf das Vorkommen von Phosphatiden sich beziehen.

Dasselbe gilt auch für die Angaben über die Mengenverhältnisse des Lezithins in verschiedenen Organen und Geweben, wie auch in verschiedenen Altern. Auch in diesen Fällen ist das Lezithin nicht rein dargestellt worden, und die Bestimmungen gelten also nur für die ungefähren Mengen der Phosphatide. Derartige Bestimmungen von GLIKIN und NERKING² zeigen, daß, außer im Rückenmark, Gehirn und Ei, Lezithine (Phosphatide) reichlich vorkommen in Knochenmark, Nebennieren, Herz und Lungen, daß aber die Mengen bei verschiedenen Tierarten recht verschieden sind. So fand z. B. NERKING beim Igel im Knochenmark 417 und in den Nebennieren 212,3⁰/₁₀₀ Lezithin, auf lebendes Organ berechnet, während die entsprechenden Werte beim Kaninchen 27,1 bzw. 23,9⁰/₁₀₀ waren.

Eigenschaften. In festem Zustande erhielt man das Lezithin früher meistens als eine wachsähnliche, knetbare Masse. Nunmehr kann man sowohl das Lezithin wie das Kephalin in kleinen Kristallen erhalten, die wiederholt umkristallisiert und dadurch gereinigt werden können. Dasselbe gilt von den beiden hydrierten Phosphatiden. Das Lezithin ist löslich in Alkohol oder Äther und in reinem Zustande unlöslich in Azeton. Das Kephalin ist löslich in Äther, aber unlöslich in Azeton und, wenn rein, unlöslich in Alkohol. Es wird jedoch bei gleichzeitiger Gegenwart von Lezithin von Alkohol gelöst. Beide Phosphatide sind rechtsdrehend; aus alkoholischer Lösung werden sie als Doppelsalze von Kadmiumchlorid gefällt. Das Kadmiumsalz des Kephalins ist in Äther löslich, das des Lezithins darin unlöslich. Aus dem Kadmiumsalze in Alkohol kann das entsprechende Phosphatid mit Ammoniumkarbonat freigemacht werden. Die NH₂-Gruppe im Kephalin reagiert mit dem v. SLYKESchen Reagenze (siehe S. 61) und eine Beimengung von Kephalin in einem Lezithinpräparat kann man in dieser Weise nachweisen.

Das Hydrolezithin kristallisiert gut beim Erkalten seiner heißen Lösung in Methyl-Äthylketon. Beide Hydrophosphatide sind dextrogyr und von derselben Stärke: (α) D bei 20° C = + 5,2 à 5,4° in Chloroformlösung.

Für die Trennung und Reindarstellung des Lezithins und Kephalins sind ihre verschiedene Löslichkeit in Alkohol und anderen Lösungsmitteln, die Darstellung der Chlorkadmiumverbindungen, die ungleiche Löslichkeit der letzteren in Äther und ferner auch die Hydrierung beider Stoffe von Bedeutung. Bezüglich des näheren Verfahrens wird auf die zitierten Arbeiten von MACLEAN wie von LEVENE und Mitarbeitern hingewiesen.

Cuorin. C₇₁H₁₂₅NP₂O₂₁, ist ein von ERLANDSEN³ aus dem Herzmuskel des Ochsen dargestelltes Monoaminodiphosphatid, dessen Jodzahl 101 ist. Als Spaltungsprodukte lieferte es 3 Mol. Fettsäuren unbekannter Natur, aber zum Teil oder ganz den Reihen C_nH_{2n-4}O₂ und C_nH_{2n-6}O₂ angehörend, ferner Glycerin, Phosphorsäure und eine nicht näher bekannte Base, die jedenfalls nicht Cholin war. Das Cuorin ist autoxydabel und gibt die PETTENKOFERsche Gallensäureprobe.

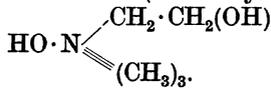
¹ Physiol. Chem., Berlin 1877—1881. ² Vgl. Fußnote ¹ S. 186. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 51.

Das Cuorin ist amorph, gelbbraun, harzähnlich. Mit Wasser gibt es eine neutrale, emulsionsähnliche Lösung. Es reduziert nicht die FEHLINGSche Lösung, selbst nicht nach KOCHEN mit einer Säure. Es ist löslich in Äther, Chloroform, Petroleumäther und Schwefelkohlenstoff. In Benzol löst es sich schwerer; es ist unlöslich in Äthyl- und Methylalkohol und Azeton. Aus Alkohol-Ätherlösung wird es gefällt von Kadmium- oder Platinchlorid.

Nach den Untersuchungen von sowohl MACLEAN wie LEVENE und KOMATSU¹ soll indessen das Cuorin kein chemisches Individuum, sondern ein Gemenge, welches hauptsächlich Kephalin, etwas Lezithin und verschiedene Zersetzungsprodukte enthält, sein. Das Cuorin liefert nach LEVENE und KOMATSU sowohl Cholin wie Aminoäthylalkohol. Aus einer Substanz von der Zusammensetzung des Cuorins kann man nach ihnen eine Substanz von den Eigenschaften des Kephalins und umgekehrt aus diesem eine dem Cuorin ähnliche Substanz darstellen.

Wie oben angegeben, hat man als Spaltungsprodukte aus den obengenannten Phosphatiden, außer den Fettsäuren, Cholin, Aminoäthylalkohol und Glycerinphosphorsäure erhalten.

Cholin (Trimethyloxäthylammoniumhydroxyd) $C_5H_{15}NO_2 =$



Das Cholin, welches aus Äthlenoxyd und Trimethylamin, aber auch in anderer Weise dargestellt werden kann, steht in naher Beziehung zu der giftigen Base Neurin (Trimethylvinylammoniumhydroxyd), $\text{HO} \cdot \text{N} \begin{array}{l} \text{---} (\text{CH}_3)_3 \\ \text{---} \text{---} \\ \text{---} \text{CH} : \text{CH}_2 \end{array}$, welche nach BRIEGER durch Bakterienwirkung aus dem Cholin entstehen soll, und ferner zu dem im Fliegenpilze vorkommenden Muskarin $\text{HO} \cdot \text{N} \begin{array}{l} \text{---} (\text{CH}_3)_3 \\ \text{---} \text{---} \\ \text{---} \text{CH}_2 \text{CHO} \\ \text{---} \text{---} \\ \text{---} \text{O} \\ \text{---} \text{---} \\ \text{---} \text{CH}_2 \end{array}$, dem Aldehyde des Cholins, und dem Betain, Trimethylglykokoll, $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{array}{l} \text{---} \text{---} \\ \text{---} \text{---} \end{array} \text{CO}$. Muskarin und Betain können durch Oxydation des Cholins gewonnen werden. Das Cholin liefert als Zersetzungsprodukt Trimethylamin, welches auch bei seiner Umsetzung im Tierkörper zu entstehen scheint.

Vorkommen. Das Cholin kommt sowohl im Pflanzen- wie im Tierreiche vor. MOTT und HALLIBURTON haben es wiederholt im Blute bei degenerativen Krankheiten des Nervensystems gefunden; aber auch im normalen Blute ist es, wie MARINO ZUCO² zuerst zeigte, vorhanden. In den Nebennieren wurde es zuerst von MARINO ZUCO (als Neurin bezeichnet) und später von LOHMANN gefunden, und endlich ist es von verschiedenen Forschern, unter denen C. SCHWARZ und v. FÜRTH besonders zu nennen sind, in verschiedenen Organen gefunden worden. Es ist die blutdruckerniedrigende Substanz der Nebennieren, ist in gewisser Hinsicht ein Antagonist des Adrenalins und kann hierdurch wie durch seine anregende Wirkung auf gewisse Sekretionen (LOHMANN, THEISSIER und THÉVENOT, v. FÜRTH und SCHWARZ)³, und besonders auf die Darmperistaltik, für welche es ein besonderes Hormon ist, von physiologischer Bedeutung sein. Die physiologische Wirkung des Cholins ist jedoch noch etwas umstritten. Nach GUGGENHEIM und W. LÖFFLER⁴ soll besonders das Azetylcholin kräftig wirken und den biologischen Nachweis des Cholins in äußerst kleinen Mengen ermöglichen.

Eigenschaften. Das Cholin ist eine äußerst hygroskopische, in Wasser oder Alkohol lösliche, in Äther oder Chloroform unlösliche Kristallmasse. Mit Salzsäure gibt es eine, in Wasser und Alkohol sehr leicht lösliche, in Äther, Chloroform und Benzol unlösliche Verbindung, die mit Platinchlorid eine in Wasser

¹ MACLEAN, Bioch. Journ. 8, mit W. J. GRIFFITHS ebenda 14; LEVENE und S. KOMATSU, Journ. of biol. Chem. 39. ² MOTT und HALLIBURTON, Philos. Trans. Ser. B, 191 (1901); MARINO ZUCO, vgl. MALYS Jahresb. 24, S. 181 u. 698. ³ A. LOHMANN, PFLÜGERS Arch. 118 u. 122; v. FÜRTH und SCHWARZ ebenda 124, wo man auch die Literatur findet. ⁴ Bioch. Zeitschr. 74 u. 77.

leicht lösliche, in absolutem Alkohol und Äther unlösliche, gelb- oder orangerote Verbindung gibt. Das Platindoppelsalz kristallisiert aus Wasser im monoklinen System, und diese Form ist stark doppeltbrechend; aus einem Gemenge von Wasser und Alkohol kristallisiert es in regulären Formen (Oktaedern). Beide Formen können wechselseitig ineinander übergeführt werden und dienen nach KAUFFMANN und VORLÄNDER¹ zum Nachweis des Cholins. Mit Quecksilber- und Goldchlorid gibt es ebenfalls kristallisierende Doppelverbindungen. Von Jodjodkalium wird das Cholin gefällt (GULEWITSCH), und nach STANEK² kann man das Kaliumtrijodid zur quantitativen Bestimmung desselben benutzen. Beim Kochen seiner wässrigen Lösung zerfällt es in Trimethylamin, Äthylenoxyd und Äthylenglykol.

Bezüglich Darstellung und Nachweis — sowohl auf chemischem wie biologischem Wege — wird auf größere Handbücher hingewiesen.

Aminoäthylalkohol (auch Kolamin genannt), $C_2H_7NO = \begin{matrix} CH_2 \cdot NH_2 \\ | \\ CH_2 \cdot OH \end{matrix}$, wurde zuerst von TRIER³ aus einem Bohnenphosphatid und dann aus käuflichem Eilezithin und ferner aus Erbsen- und Hafer-, „lezithin“ erhalten. Er ist aber, wie oben erwähnt, ein Bestandteil des Kephalin und nicht des Lezithins. Die freie Base hat L. KNORR⁴ durch Eintragen von Äthylenoxyd in überschüssiges, starkes Ammoniak erhalten.

Der Aminoäthylalkohol ist ein farbloses, dickflüssiges Öl, das sich mit Wasser und Alkohol in jedem Verhältnis mischt und auch in Äther etwas löslich ist. Er reagiert stark alkalisch. Unter den Salzen sind besonders von Bedeutung das in langen Nadeln kristallisierende Chloraurat, das Chloroplatinat, das Pikrat und das in kaltem Alkohol sehr schwer lösliche Pikrolonat. Als die letztgenannte Verbindung kann der Aminoäthylalkohol auch quantitativ bestimmt werden. Zur Trennung von dem Cholin haben THIERFELDER und O. SCHULZE⁵ ein Verfahren ausgearbeitet, welches darauf basiert, daß man aus einem (festen) Gemenge der Chloride mit Kalziumoxyd den Aminoäthylalkohol mit Äther extrahiert (wobei das Cholinchlorid ungelöst zurückbleibt) und dann die Ätherlösung mit Pikrolonsäure fällt.

Die Glycerinphosphorsäure $C_3H_9PO_6 = \begin{matrix} CH_2(OH) \\ | \\ CH_2 - O \\ | \\ OH \end{matrix} \begin{matrix} \diagup \\ PO \\ \diagdown \end{matrix}$ (die α -Säure) ist eine

zweibasische Säure, die in tierischen Säften und Geweben wahrscheinlich nur als Spaltungsprodukt des Lezithins vorkommt. Die aus Lezithin abgespaltene Glycerinphosphorsäure, wahrscheinlich ein Gemenge von α - und β -Säure, ist nach WILLSTÄTTER und LÜDECKE⁶ linksdrehend. Nach LEVENE und ROLF⁷ gilt dies auch von der Glycerinphosphorsäure aus Kephalin. Die von ihnen gefundene spez. Drehung der Säure sowohl aus Lezithin wie Kephalin war bei 20° C: (α) D = - 0,69 bis 0,74°, während man früher für die Säure aus Lezithin - 1,71° gefunden hatte. Die niedrigeren Werte erklären sie durch die Annahme einer partiellen Razemisierung. In Übereinstimmung mit S. FRÄNKEL und L. DIMITZ⁸ fanden LEVENE und ROLF das Bariumsalz der Säure aus Kephalin rechtsdrehend. Diese Rechtsdrehung soll aber von einer stickstoffhaltigen Verunreinigung herrühren, und die Annahme von FRÄNKEL und DIMITZ, daß die Glycerinphosphorsäuren der beiden Phosphatide nicht identisch, sondern isomer sein sollen, betrachten sie deshalb als nicht hinreichend begründet. Die Ba- und Ca-Salze der Säure kristallisieren und sind leichter löslich in kaltem als in warmem Wasser. Die Säure selbst ist eine sirupöse Flüssigkeit. Durch ein in verschiedenen Organen vorkommendes Enzym, Glycerophosphatase genannt, kann sie gespalten werden (E. FORRAI)⁹.

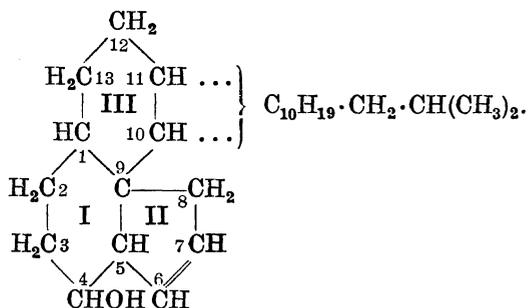
¹ M. KAUFFMANN und VORLÄNDER, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 43. ² GULEWITSCH, Zeitschr. f. physiol. Chem. 24; STANEK ebenda 46. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 73, 76, 80. ⁴ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 30. ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 96. ⁶ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 37; s. auch LEVENE und INGVALDSEN, Journ. of biol. Chem. 43. ⁷ Journ. of biol. Chem. 40. ⁸ Bioch. Zeitschr. 21. ⁹ Ebenda 142 u. 145.

III. Sterine.

Mit diesem Namen bezeichnet man eine Gruppe von Stoffen, deren am längsten bekannte und am eingehendsten studierte Repräsentant das Cholesterin ist. Die anderen Sterine sind dem letztgenannten Stoffe mehr oder weniger nahe verwandt. Die Sterine, welche sowohl frei wie als Ester vorkommen können, kommen sowohl im Tier- wie im Pflanzenreiche vor, und dementsprechend unterscheidet man zwischen tierischen und pflanzlichen Sterinen, zwischen Zosterinen und Phytosterinen. Von der letztgenannten Gruppe kennt man eine recht große Anzahl verschiedener Repräsentanten, während man bei den Wirbeltieren nur Cholesterin und einige Umwandlungsprodukte desselben: Oxysterin (Metacholesterin), Isocholesterin, Koprosterin und Hippokoprosterin (welch letzteres jedoch aus dem Pflanzenreiche stammen dürfte), gefunden hat. Bei niederen Tieren sind einige andere Sterine, wie Bombicosterin, Stellasterin, Asteriasterin und Spongosterin gefunden worden.

Cholesterin, $C_{27}H_{46}O$, ist, wie in dem Kapitel 8 gezeigt werden soll, der Cholsäure in der Galle nahe verwandt, indem beide zu der hydroaromatischen Gruppe gehören und als Oxydationsprodukt dieselbe Säure, Cholankarbonsäure, geben können.

Die Konstitution des Cholesterins ist allerdings noch nicht in allen Einzelheiten klargelegt worden; es liegen aber über dieselbe sehr mühsame und eingehende Untersuchungen von vielen Forschern, in erster Linie von WINDAUS, MAUTHNER und SUIDA, STEIN, DIELS mit ABDERHALDEN¹ vor. Aus diesen Untersuchungen hat man den Schluß gezogen, daß das Cholesterin ein einwertiger, einfach ungesättigter, sekundärer Alkohol mit vier hydrierten Ringen ist. Es enthält nur eine Doppelbindung, die nach WINDAUS wahrscheinlich in einem Fünfring sich vorfindet. Das Cholesterin enthält ferner nach WINDAUS wahrscheinlich, außer den vier hydrierten Ringen, als Seitenkette einen Oktylrest, dessen Verknüpfungsstelle noch unbekannt ist. Man kann noch keine ganz sichere, vollständige Konstitutionsformel aufstellen; wenn man aber berücksichtigt, daß eine Isobutylgruppe $CH_2 \cdot CH \cdot (CH_3)_2$ der Seitenkette bei dem Abbau des Cholesterins zu Gallensäure durch Karboxyl, $COOH$, ersetzt wird, kann man, um die Beziehungen zwischen Cholesterin und Gallensäuren (Kapitel 8) leichter zu überblicken, die Formel des Cholesterins bis auf weiteres nach WINDAUS² in folgender Weise schreiben:



Derivate und Verbindungen. Durch Oxydation der sekundären Alkoholgruppe wird das entsprechende Keton, Cholestenon genannt, erhalten. Wird die Hydroxylgruppe durch Wasserstoff ersetzt, so entsteht der Kohlenwasserstoff, Cholesten, $C_{27}H_{46}$, welcher durch Hydrierung in Cholestan, $C_{27}H_{48}$,

¹ Die zahlreichen Arbeiten über Cholesterin können hier nicht gesondert zitiert werden, und es wird deshalb auf größere Werke wie Bioch. Handlexikon 3 und Handb. d. biol. Arbeitsmethoden Abt. I, Teil 6 hingewiesen. ² Zeitschr. f. angew. Chem. 36 (1923).

den gesättigten Grundkohlenwasserstoff des Cholesterins übergeht. Sowohl das Cholestan wie das stereoisomere Pseudocholestan sind von besonderem Interesse dadurch, daß sie durch Oxydation zwei stereoisomere Cholansäuren liefern (vgl. die Gallensäuren Kapitel 8). Durch Reduktion von Cholesterin können isomere Dihydrocholesterine, Cholestanole, $C_{27}H_{48}O$, entstehen. Ein solches ist das im Darmkanale durch Bakterien gebildete Koprosterin, welches WINDAUS auch aus Cholesterin dargestellt hat.

Durch Oxydation des Cholesterins mit Benzoylsuperoxyd erhielt LIFSCHÜTZ¹ das Oxycholesterin, welches er auch aus Cholesterindibromid durch Kochen zusammen mit Natriumazetat in Alkohol erhielt. In dem letztgenannten Falle erhielt er auch ein anderes, von ihm Metacholesterin genanntes Produkt, welches ebenfalls bei direkter, gelinder Oxydation des Cholesterins entstehen kann und von dem weiter unten die Rede sein soll.

Das Cholesterin bildet mit Fettsäuren Ester. Unter diesen ist der Propionsäureester als Mittel zur Erkennung des Cholesterins (vgl. unten) von Interesse. Von größerer Bedeutung sind jedoch die Ester mit nicht flüchtigen Fettsäuren, Palmitin-, Stearin- und Oleinsäure, indem diese Ester im Blute und den verschiedenen Organen vorkommen. Solche Ester scheinen besonders bei Verfettung von Organen vorzukommen, wobei sie sich als doppeltbrechende Stoffe kundgeben.

Von besonderem Interesse sind auch die Verbindungen des Cholesterins mit Saponinen. So erhält man durch Zusatz von einer einprozentigen Lösung von Digitonin zu einer Lösung von Cholesterin in siedendem Alkohol das Digitonincholesterid, welches, wie WINDAUS² u. a. gezeigt haben, ein vorzügliches Mittel zur quantitativen Cholesterinbestimmung ist. Die Cholesterinester werden nicht von Digitonin gefällt.

Cholesterin und Hämolyse. Das Cholesterin gehört zu den sog. Lipoiden, denen man, wie schon in dem Vorigen (Kapitel I) angegeben wurde, eine große Bedeutung als Bestandteile der äußeren Hülle der Erythrozyten und der Zellen überhaupt zuerkennt. Das Cholesterin ist auch von großem Interesse, indem es die Hämolyse durch gewisse Stoffe hemmt oder aufhebt und also eine gewisse Schutzwirkung im Tierkörper entfalten kann. Diese Wirkung des Cholesterins, insofern als sie die von RANSOM entdeckte Hemmung der Saponinhämolyse betrifft, wird, wie HAUSMANN gezeigt hat, durch Besetzung der Hydroxylgruppe aufgehoben. Solche Verbindungen zwischen Cholesterin und Saponinen sind von MADSEN und NOGUCHI, von WINDAUS³ u. a. studiert worden.

Vorkommen. Das Cholesterin kommt in geringer Menge in fast allen tierischen Säften und Flüssigkeiten vor. Im Harn ist es jedoch nur selten und immer nur in sehr geringer Menge gefunden worden. Es ist ein regelmäßiger Begleiter des tierischen Fettes und kommt wohl in allen Zellen vor. Dementsprechend findet es sich auch in den verschiedensten Geweben und Organen — besonders reichlich in dem Gehirne und dem Nervensysteme — ferner in Eidotter, Nebennieren, Sperma, Wollfett (neben Isocholesterin), in der Hautsalbe, in dem Darminhalt, den Exkrementen und dem Mekonium. Pathologisch kommt es besonders in Gallensteinen, ferner in Atherombälgen, Eiter, Tuberkelmasse, alten Transsudaten, Zystenflüssigkeiten, Auswurf und Geschwülsten vor. Das Cholesterin kommt nicht nur frei, sondern auch, wie in Drüsen und anderen Organen, in Blut, Lymphe, Milch, Epidermisbildungen, Wollfett und Vernix caseosa als Fettsäureester vor.

¹ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 41; Zeitschr. f. physiol. Chem. 96 u. 106. ² WINDAUS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 65; YAGI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 64. ³ RANSOM, Deutsch. med. Wochenschr. 1901; HAUSMANN, HOFMEISTERS Beitr. 6; MADSEN und NOGUCHI, Kgl. Dansk. Vidensk. Selskabs Forh. 1904; WINDAUS, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 42.

Das im Darne vorkommende Cholesterin rührt teils von der Nahrung, teils von der Galle und teils, wie aus dem Inhalte unterbundener Darmschlingen (Ringkot, Kapitel 9) hervorgeht, auch von den Epithelzellen bzw. den Sekreten der Darmschleimhaut her. Daß eine Resorption des mit der Nahrung eingeführten Cholesterins aus dem Darne namentlich als Cholesterinester stattfindet, kann nunmehr kaum bezweifelt werden, und nach Verfütterung von Cholesterin hat man insbesondere bei Pflanzenfressern eine Anhäufung von Cholesterin, hauptsächlich als Estern, in dem Rinde der Nebennieren, in der Leber und auch in anderen Organen beobachtet¹. Von Interesse ist es in diesem Zusammenhange, daß nach L. WACKER und W. HUECK² die Zunahme des Cholesterins infolge der Nahrung (beim Kaninchen) von einer gleichzeitigen Vermehrung der Phosphatide begleitet ist.

Das Cholesterin und die Phosphatide kommen auch, wie es scheint, immer nebeneinander in tierischen Organismen vor und zwar, wie ANDRÉ MAYER und GEORGE SCHAEFFER³ gezeigt haben, in einer ziemlich konstanten Relation, welche sie als den lipozytischen Koeffizienten (Coefficient lipocytiqne),

Cholesterin
Totalfettsäuren, bezeichnen. Die Fettsäuren bedeuten jedoch in diesem Falle nicht nur die Fettsäuren der Phosphatide, welche man nicht leicht gesondert bestimmen kann, sondern auch die gesamten, durch Saponifikation erhaltenen Fettsäuren des Organfettes. Der Organismus ist, wie es scheint, bestrebt, diesen Koeffizienten konstant zu erhalten, was wohl in naher Beziehung zu dem zwischen Cholesterin- und Phosphatidwirkung bestehenden Antagonismus steht. Dieser Antagonismus kommt namentlich in der serologischen Hämolyse, aber auch unter anderen Verhältnissen zum Vorschein, und in neuerer Zeit haben R. BRINKMAN und E. VAN DAM⁴ gezeigt, daß die Relation Cholesterin:Lezithin (Phosphatid) als eine wichtige zelluläre Konstante aufzufassen ist, von welcher die Resistenz der Blutkörperchen, die elektrische Isolation der Zelle, die Ionenpermeabilität der Zelloberfläche und auch, wie schon MAYER und SCHAEFFER gezeigt haben, der Wassergehalt der Gewebe abhängig sind.

Inwieweit eine synthetische Neubildung von Cholesterin im Tierkörper vorkommt, ist noch unsicher; gewisse Gründe sprechen aber für eine solche⁵. Im Hühnerei soll nach S. THANNHAUSER und H. SCHABER⁶ eine solche vorkommen.

Eigenschaften und Reaktionen. Das Cholesterin, wie es aus warmem Alkohol beim Erkalten auskristallisiert oder in alten Transsudaten u. dgl. vorkommt, enthält ein Mol. Kristallwasser, schmilzt nach dem Trocknen im Vakuum bei 148,5° C und stellt ungefärbte, durchsichtige Tafeln dar, deren Ränder und Winkel nicht selten ausgebrochen erscheinen und deren spitze Winkel oft 76° 30' oder 87° 30' betragen. In größerer Menge gesehen, erscheint es als eine weiße, perlmutterglänzende, aus fettig sich anfühlenden Blättchen bestehende Masse. Es ist doppelbrechend.

Das Cholesterin ist unlöslich in Wasser, verdünnten Säuren und Alkalien. Von siedender Alkalilauge wird es weder gelöst noch verändert. In siedendem Alkohol löst es sich leicht und kristallisiert beim Erkalten aus. Es löst sich leicht in Äther, Chloroform und Benzol und löst sich ferner auch in flüchtigen und fetten Ölen. Von gallensauren Alkalien, namentlich Desoxycholol, wird es auch gelöst.

¹ M. LANDAU und J. W. MC NEE, MALYS Jahresb. 44; O. WELTMANN und P. BIACH, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 14; M. A. ROTHSCILD, MALYS Jahresb. 45. ² Bioch. Zeitschr. 100. ³ Journ. de Physiol. et de Pathol. génér. 15 u. 16 und Compt. Rend. 156 u. 159; vgl. auch E. TERROINE und J. WEILL, Journ. de Physiol. et de Pathol. génér. 15 und TERROINE, Physiologie des Substances grasses et lipidiques. Annal. d. Scienc. natur. Zool. 10, Sér. IV. ⁴ Bioch. Zeitschr. 108. ⁵ Vgl. u. a. J. A. GARDNER und F. W. FOX, Proc. Roy. Soc. London, Ser. B, 92 und H. BEUMER, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 35 u. 37. ⁶ Zeitschr. f. physiol. Chem. 127.

Die Lösungen (in Äther, Chloroform) sind linksdrehend (α) $D = -31,12^{\circ}$ (konz. = $2^{\circ}/_{10}$ ig in Ätherlösung).

Läßt man ein Gemenge von fünf Teilen konzentrierter Schwefelsäure und einem Teil Wasser auf Cholesterinkristalle einwirken, so werden die letzteren von den Rändern aus erst lebhaft karminrot und dann violett gefärbt. Dieses Verhalten eignet sich gut zur mikroskopischen Erkennung des Cholesterins. Ein anderes, ebenfalls sehr gutes Verfahren zum mikroskopischen Nachweis des Cholesterins besteht darin, daß man erst die, wie oben angegeben, verdünnte Schwefelsäure und dann etwas Jodlösung zusetzt. Die Kristalle werden nach und nach violett, blaugrün und schön blau gefärbt. Unter den Cholesterinreaktionen sind besonders die folgenden zu erwähnen:

SALKOWSKIS Reaktion¹. Löst man Cholesterin in Chloroform und setzt dann ein gleiches Volumen konzentrierter Schwefelsäure zu, so wird die Cholesterinlösung erst blutrot und dann allmählich mehr violettrot, während die Schwefelsäure dunkelrot mit grüner Fluoreszenz erscheint. Gießt man dieselbe Chloroformlösung in eine Porzellanschale, so wird sie violett, ferner grün und zuletzt gelb.

LIEBERMANN-BURCHARDS Reaktion². Man löst das Cholesterin in etwa 2 ccm Chloroform und setzt darauf erst 10 Tropfen Essigsäureanhydrid und dann tropfenweise konzentrierte Schwefelsäure hinzu. Das Gemenge wird erst schön rot, dann blau und zuletzt, wenn man nicht zuviel Cholesterin oder Schwefelsäure zugesetzt hat, dauernd schön grün. Bei Gegenwart von sehr wenig Cholesterin kann die Grünfärbung direkt auftreten.

NEUBERG-RAUCHWERGERS Reaktion³. Mit Rhamnose oder noch besser mit δ -Methylfurfurol und konzentrierter Schwefelsäure gibt eine alkoholische Lösung von Cholesterin einen himbeerfarbenen Ring oder, nach Mischung der Flüssigkeiten unter Abkühlung, eine himbeerfarbene Flüssigkeit. Bei passender Verdünnung sieht man bei spektroskopischer Untersuchung einen Streifen, der kurz vor E scharf beginnt und dessen anderes Ende mit b koinzidiert. Diese Reaktion, bezüglich deren Ausführung auf das Original hingewiesen wird, ist auch dadurch von Interesse, daß man sie ebenfalls mit Gallensäuren, Kampferarten, Abietinsäure und einem Hydrur des Retens erhält.

J. LEFSCHÜTZ' Reaktion⁴. Man löst einige Milligramm Cholesterin in 2—3 ccm Eisessig, fügt ein wenig Benzoylsuperoxyd hinzu und kocht ein- bis zweimal auf. In der abgekühlten Lösung erzeugen 4 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure beim Durchschütteln ein reines Grün, welches entweder sofort oder über Violettrot und Blau entsteht. Im Spektrum findet man einen Absorptionsstreifen zwischen C und d und ein breites Band auf D. Bei dieser Reaktion findet eine Oxydation des Cholesterins statt, und es handelt sich also hier offenbar um eine Oxycholesterinreaktion.

L. KAHLBERGERS Reaktion⁵. Cholesterin wird von $AsCl_3$ mit blaßroter, nach einiger Zeit kirschroter Farbe gelöst. Isocholesterin gibt dagegen eine Lösung von kobaltblauer, nach einiger Zeit (rascher beim Erwärmen) in Violett, Purpur, Dunkelrot und Grün übergelender Farbe.

Bezüglich der Reaktion von ROSENHEIM s. Oxycholesterin.

Reines, trockenes Cholesterin in einem trockenen Probierröhrchen mit 2—3 Tropfen Propionsäureanhydrid über kleiner Flamme geschmolzen, liefert eine Masse, die beim Abkühlen zuerst violett, dann blau, grün, orange, karminrot und zuletzt kupferrot erscheint. Am besten ist es, die Masse an einem Glasstab bis zum neuen Schmelzen zu erhitzen und dann

¹ PFLÜGERS Arch. 6. ² C. LIEBERMANN, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 18, S. 1804; H. BURCHARD, Beiträge zur Kenntnis der Cholesterine, Rostock 1899. ³ SALKOWSKI-Festschrift 1904. ⁴ Ber. d. d. chem. Gesellsch. 41. ⁵ Journ. of biol. Chem. 52. Bezüglich einiger neuen oder verbesserten Reaktionen zum Nachweis von Cholesterin vgl. man G. S. WHITBY, Bioch. Journ. 17.

den Glasstab während des Abkühlens vor einem dunklen Hintergrunde zu betrachten (OBERMÜLLER)¹.

Hinsichtlich der Darstellung des Cholesterins aus Gallensteinen, seines Nachweises und seiner quantitativen Bestimmung wird auf ausführlichere Werke hingewiesen.

Metacholesterin nennt LIFSCHÜTZ² ein Cholesterin, welches er neben dem gewöhnlichen in tierischen Organen und Flüssigkeiten gefunden hat und welches er auch aus dem gewöhnlichen Cholesterin hat künstlich darstellen können. Dieses Cholesterin kristallisiert nicht in rhombischen Kristallen, sondern in elliptischen Blättern, deren nach außen gebogene Ränder nach unten und oben in einen spitzen oder auch stumpfen Winkel auslaufen. Der Schmelzpunkt war 139—141°; $(\alpha) \frac{20}{D} = 33,7^\circ$ (1,24% in Benzol). Dieses Cholesterin soll etwas leichtlöslicher in Alkohol sein und ein Digitonid in schiefwinkligen Blättchen geben. Das Metacholesterin soll eine stark wasserbindende Fähigkeit haben und infolge dieser Eigenschaft soll es der Hauptträger der hohen Wassergier des Wollfettes sein. Der Gehalt verschiedener Fette an Metacholesterin soll auch die ungleiche Hydrophilie derselben bedingen. Das Cholesterin des Blutes soll fast ausschließlich aus Metacholesterin bestehen und ebenso das der Nieren. Das Gehirncholesterin soll aus etwa gleichen Teilen der beiden Cholesterine bestehen, während dasjenige aus Leber und Pankreas überwiegend aus dem gewöhnlichen besteht und das aus Gallensteinen und Eieröl rhombisches Cholesterin ist.

Diesen Angaben gegenüber konnten jedoch WINDAUS und H. LÜDERS³ bei Nachprüfung mittels zwei von LIFSCHÜTZ benutzten Methoden kein Metacholesterin, sondern teils unverändertes Cholesterin und teils ganz andere Cholesterinderivate erhalten. Die Existenz des Metacholesterins ist also umstritten.

Oxycholesterin, $C_{27}H_{46}O_2 = C_{25}H_{43}(OH) \begin{matrix} \text{CH} \\ \parallel \\ \text{C(OH)} \end{matrix}$ hat LIFSCHÜTZ⁴ durch ge-

linde Oxydation des Cholesterins, wie bei Einwirkung von Benzoylsuperoxyd, erhalten; es soll aber auch durch Oxydation im Tierkörper durch Einwirkung des Blutes entstehen. Das Oxycholesterin ist nach LIFSCHÜTZ ein zweiwertiger Alkohol, welcher mit keinem der von WESTPHALEN⁵ durch Oxydation des Cholesterins mit Benzoeperensäure erhaltenen Cholesterinoxiden identisch ist. Die letzteren verhalten sich in mehreren Beziehungen anders und sind noch nicht im Tierkörper gefunden worden.

Das Oxycholesterin kommt im Blute und in verschiedenen Organen, in der Leber jedoch nur in geringer Menge, vor. Es ist mehr reaktionsfähig als das Cholesterin und ist wohl als eine Zwischenstufe bei dem Abbau des letzteren im Tierkörper anzusehen.

Das Oxycholesterin ist ein amorpher, spröder, hellgelb-bernsteinähnlicher Körper, der in allen Lösungsmitteln außer Wasser löslich ist. Es wird unter 100° C weich, verflüssigt sich langsam zwischen 107—113 und gibt ein in rhombischen Blättchen kristallisierendes Digitonid. Es gibt die Cholesterinreaktionen von LIEBERMANN und SALKOWSKI und außerdem die zwei folgenden Farbenreaktionen.

LIFSCHÜTZ' Essigschwefelsäurereaktion. Mit einem Gemenge von 10 Vol. Eisessig und 1 Vol. konzentrierter Schwefelsäure gibt das Oxycholesterin (in Chloroform) eine über Violett und Blau mehr oder weniger rasch in Grün übergehende Farbe. Die blauviolette Farbe geht durch Zusatz von ein wenig Eisenchlorid rasch in ein echtes Grün über, und diese Lösung zeigt einen scharfen Streifen im Rot zwischen C und d. Diese Reaktion kann zu kolorimetrischer, quantitativer Bestimmung dienen.

M. ROSENHEIMS Reaktion⁶. Eine Lösung von Oxycholesterin in Chloroform gibt mit einigen Tropfen einer (unreinen, technischen) Dimethylsulfatlösung ohne Erwärmen eine purpurfarbige Lösung, die nach Zusatz von ein wenig

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 15. ² Ebenda 106 u. 114; Bioch. Zeitschr. 83 u. 129. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 109 u. 115. ⁴ Ebenda 50, 53, 58, 91—93, 96, 101, 106; Bioch. Zeitschr. 48, 52, 54, 62, 83; Ber. d. d. chem. Gesellsch. 41 u. 47. ⁵ TH. WESTPHALEN ebenda 48. ⁶ Biochem. Journ. 10.

Eisenchlorid in Eisessig erst blaugrün, dann smaragdgrün wird und einen scharfen Streifen in Rot zeigt. Eine entsprechende Lösung von Cholesterin wird nicht bei Zimmertemperatur von dem Reagenze gefärbt und gibt beim Erwärmen eine himbeerfarbige Lösung, die von Eisenchlorid in Eisessig purpurfarbig wird.

Das Oxycholesterin gibt auch die Reaktion von KAHLBERG (siehe oben).

Koprosterin nannte BONDZYNSKI ein von ihm aus Menschenfäzes isoliertes Cholesterin, welches, wie es scheint, schon früher in unreinem Zustande von FLINT als Sterkorin dargestellt worden ist. Das Koprosterin löst sich in kaltem, absolutem Alkohol und sehr leicht in Äther, Chloroform und Benzol. Es kristallisiert in feinen Nadeln, schmilzt bei 95–96° C, nach HAUSMANN bei 89–90°, und ist rechtsdrehend, (α) D = + 24°. Es gibt die Farbenreaktionen des Cholesterins, obwohl mit einigen Abweichungen, gibt aber nicht die Reaktion mit Propionsäureanhydrid. Nach BONDZYNSKI und HUMNICKI ist es ein Dihydrocholesterin, von der Formel $C_{27}H_{48}O$, welches im Darne des Menschen durch Reduktion des gewöhnlichen Cholesterins entsteht. Das von H. FISCHER aus Menschenkot dargestellte Koprosterin scheint identisch mit dem von BONDZYNSKI dargestellten zu sein. Dagegen ist es auffallend, daß BOEHM in dem Inhalte eines während 14 Jahre aus dem Zusammenhange mit dem übrigen Darne ausgeschalteten Teiles des Ileums ein anderes Dihydrocholesterin fand, welches dieselbe optische Drehung und denselben Schmelzpunkt, 142–143° C, wie ein von DIELS und ABDERHALDEN, WILLSTÄTTER und MAYER¹ dargestelltes Dihydrocholesterin (β -Cholestanol) hatte.

Hippokoprosterin ist ein anderes, noch wasserstoffreicheres Cholesterin, welches BONDZYNSKI und HUMNICKI in den Fäzes von Pferden fanden. Die Formel ist nach ihnen $C_{27}H_{54}O$. Nach DORÉE und GARDNER ist es kein tierisches Spaltungsprodukt, sondern ein Bestandteil des als Futter dienenden Grases. Schmelzpunkt 78,5–79,5° C.

Isocholesterin hat SCHULZE² ein Cholesterin von der Formel $C_{27}H_{46}O$ genannt, welches im Wollfett vorkommt und infolgedessen in reichlicher Menge in dem sogenannten Lanolin enthalten ist. Gibt die Reaktionen von LIEBERMANN-BURCHARD und von KAHLBERG, nicht aber die von SALKOWSKI. Schmelzpunkt 138–138,5° C. Spez. Drehung (α) D = + 59,1° in gegen 7^o/₁₀iger Lösung in Äther.

Spongosterin, $C_{27}H_{48}O$, ist ein von HENZE³ aus einem Kieselschwamm isoliertes Cholesterin. Es ähnelt sehr dem Cholesterin, ist aber weder mit ihm noch mit einem Phytosterin identisch. Es gibt die LIEBERMANN-BURCHARDSche Reaktion und ebenso die Reaktion von SALKOWSKI, obwohl mit weniger schön roter Farbe. Die OBERMÜLLERSche Reaktion fällt negativ aus. Schmelzpunkt 123–124° C.

Bombicesterin nannten A. MENOZZI und A. MORESCHI⁴ ein von ihnen aus Puppen des Seidenwurmes isoliertes Cholesterin von dem Schmelzpunkt 148° C und der spez. Drehung (α) D = – 34°. Ein anderes Cholesterin, das Stellasterin, $C_{27}H_{44}O$, von dem Schmelzpunkte 149–150° C und den Löslichkeitsverhältnissen des Cholesterins haben KOSSEL und EDLBACHER⁵ aus den Blinddärmen und Testikeln von dem Echinodermen Astropekten isoliert. Asteriosterin ist ein von J. H. PAGE⁶ bei einem Sternfisch gefundenes Sterin, welches in Alkohol, Äther und Azeton leicht löslich ist. Es kristallisiert und schmilzt bei 70° C.

¹ Die Literatur findet man bei ABDERHALDEN, Biochem. Handlexikon 3. ² Ber. d. d. chem. Gesellsch. 6; Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 25 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 14, S. 522. Vgl. auch SCHULZE und J. BARBIERI, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 25, S. 159. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 41 u. 55. ⁴ Zitiert nach Chem. Zentralbl. 1908, I, S. 1377 u. 1910, I, S. 872. ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 94. ⁶ Journ. of biol. Chem. 57.

Fünftes Kapitel.

Das Blut.

Das Blut ist in gewisser Hinsicht als ein flüssiges Gewebe zu betrachten und es besteht aus einer durchsichtigen Flüssigkeit, dem *Blutplasma*, in welchem eine ungeheure Menge von festen Partikelchen, die *roten* und *farblosen Blutkörperchen* und die *Blutplättchen*, suspendiert sind.

Gerinnung des Blutes. Außerhalb des Organismus gerinnt das Blut bekanntlich rascher oder langsamer, im allgemeinen aber binnen einigen Minuten nach dem Aderlasse. Alle Blutarten gerinnen nicht mit derselben Geschwindigkeit. Die einen gerinnen rascher, die anderen langsamer. Bei den Wirbeltieren mit gekerntem Blutkörperchen (Vögeln, Reptilien, Batrachiern und Fischen) gerinnt das Blut, wie DELEZENNE gezeigt hat, äußerst langsam, wenn man es unter sorgfältiger Vermeidung der Berührung mit den Geweben auffängt. Bei Berührung mit den Geweben oder mit Gewebsextrakten gerinnt es dagegen nach wenigen Minuten. Das Blut mit kernlosen Blutkörperchen (von Säugetieren) gerinnt im allgemeinen sehr rasch. Doch kann auch hier die Gerinnung durch sorgfältige Vermeidung jeder Berührung mit den Geweben etwas verzögert werden (SPANGARO, ARTHUS)¹. Unter den bisher näher untersuchten Blutarten von Säugetieren gerinnt das Pferdeblut am langsamsten. Durch rasches Abkühlen kann die Gerinnung mehr oder weniger verzögert werden, und wenn man Pferdeblut direkt aus der Ader in einen nicht zu weiten, stark abgekühlten Glaszylinder einströmen und dann bei etwa 0° C abgekühlt stehen läßt, kann das Blut mehrere Tage flüssig bleiben. Es trennt sich dabei allmählich in eine obere, bernsteingelbe, aus Plasma, und eine untere rote, aus Blutkörperchen mit nur wenig Plasma bestehende Schicht. Zwischen beiden sieht man eine weißlich graue Schicht, welche aus weißen Blutkörperchen besteht.

Das so gewonnene Plasma ist nach dem Filtrieren eine klare, bernsteingelbe, gegen Lackmus alkalische Flüssigkeit, welche bei etwa 0° C längere Zeit flüssig gehalten werden kann, bei Zimmertemperatur aber bald gerinnt.

Die Gerinnung des Blutes kann auch in anderer Weise verhindert werden. Nach Injektion von Pepton- oder richtiger Albumoselösung in die Blutmasse (an lebenden Hunden) gerinnt das Blut nach dem Aderlasse nicht (FANO, SCHMIDT-MÜLHEIM)². Das aus solchem Blute durch Zentrifugieren gewonnene Plasma wird „Peptonplasma“ genannt. Wie die Fibrinalbumosen wirken nach ARTHUS und HUBER³ beim Hunde auch die Kaseosen und Gelatosen. In analoger Weise wirken auch das Aalserum, das Gift gewisser Schlangenarten und einige lymphtreibende Organextrakte (vgl. Kapitel 6). Auch durch Injektion in den Blutstrom

¹ DELEZENNE, Compt. rend. soc. biol. 49; SPANGARO, Arch. ital. de Biol. 32; ARTHUS, Journ. d. Physiol. et Pathol. 4. ² FANO, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1881; SCHMIDT-MÜLHEIM ebenda 1880. ³ Arch. de Physiol. (5) 8.

von einer Infusion auf die Mundteile des offizinellen Blutegels oder von einer Lösung der wirksamen Substanz einer solchen Infusion, des Hirudins (FRANZ), wird die Gerinnung des Blutes warmblütiger Tiere verhindert (HAYCRAFT)¹. Läßt man das Blut direkt aus der Ader in Neutralsalzlösung, z. B. in eine gesättigte Magnesiumsulfatlösung (1 Vol. Salzlösung und 3 Vol. Blut), unter Umrühren einfließen, so erhält man ein Blut-Salzgemeinschaft, welches tagelang ungeronnen bleibt. Die Blutkörperchen, welche infolge ihrer Elastizität sonst leicht durch die Poren eines Papierfiltrums hindurchschlüpfen, werden durch das Salz mehr fest und steif, so daß sie leicht abfiltriert werden können. Das so gewonnene, nicht spontan gerinnende Plasma wird „Salzplasma“ genannt.

Eine besonders gute Methode zur Verhinderung der Gerinnung des Blutes besteht darin, daß man nach dem Verfahren von ARTHUS und PAGÈS² das Blut in so viel einer verdünnten Kaliumoxalatlösung auffängt, daß das Gemenge 0,1% Oxalat enthält. Die löslichen Kalksalze des Blutes werden von dem Oxalate gefällt und hierdurch verliert, wie man allgemein annimmt, das Blut seine Gerinnungsfähigkeit. Andererseits können aber auch die Chloride von Kalzium, Barium und Strontium, wie HORNE³ fand, wenn sie in größerer Menge, bis zu 2—3%, vorhanden sind, die Gerinnung mehrere Tage verhindern. Zur Gewinnung eines nicht gerinnenden Blutplasmas eignet sich nach ARTHUS⁴ ganz besonders das Auffangen des Blutes in Fluornatriumlösung, bis zu einem Gehalte von 0,3% NaFl. Das Auffangen in Natriumzitratlösung bis zu 0,3% wird auch oft benutzt.

Bei der Gerinnung scheidet sich in dem vorher flüssigen Blute ein unlöslicher oder sehr schwer löslicher Eiweißstoff, das Fibrin, aus. Wenn diese Ausscheidung in der Ruhe geschieht, gerinnt das Blut zu einer festen Masse, welche, wenn sie am oberen Rande von der Wandung des Gefäßes vorsichtig getrennt wird, allmählich unter Auspressung von einer klaren, gewöhnlich gelb gefärbten Flüssigkeit, dem Blutserum, sich zusammenzieht. Das feste Gerinnsel, welches die Blutkörperchen einschließt, nennt man Blutkuchen (Placenta sanguinis). Wird das Blut während der Gerinnung geschlagen, so scheidet sich das Fibrin als elastische Fasern oder faserige Massen ab, und das von ihnen getrennte defibrierte Blut, bisweilen auch Cruor⁵ genannt, besteht aus Blutkörperchen und Blutserum. Das defibrierte Blut besteht also aus Blutkörperchen und Serum, das ungeronnene Blut dagegen aus Blutkörperchen und Blutplasma. Der wesentlichste chemische Unterschied zwischen Blutserum und Blutplasma liegt darin, daß in dem Blutserum die im Blutplasma vorkommende Muttersubstanz des Fibrins — das Fibrinogen — nicht oder nur spurenweise vorkommt, während das Serum verhältnismäßig reich an einem anderen Stoffe, dem Fibrinfermente (vgl. unten), ist.

I. Blutplasma und Blutserum.

Das Blutplasma.

Bei der Gerinnung des Blutes findet in dem Plasma eine chemische Umsetzung statt. Ein Teil von dem Eiweiße desselben scheidet sich als unlöslicher Faserstoff ab. Die Eiweißstoffe des Plasmas müssen also in erster Linie besprochen werden, und diese Eiweißstoffe sind — insoweit als sie bisher näher

¹ HAYCRAFT, Proc. physiol. Soc. 1884, S. 13 und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 18; FRANZ, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 49. ² Arch. d. Physiol. (5) 2 und Compt. Rend. 112. ³ Journ. of Physiol. 19. ⁴ Journ. de Physiol. et Path. 3 und 4. ⁵ Der Name Cruor wird jedoch in verschiedenem Sinne gebraucht. Man versteht darunter bisweilen nur das zu einer roten Masse fest geronnene Blut, in anderen Fällen dagegen den Blutkuchen, nach der Abtrennung des Serums, und endlich bisweilen auch den aus defibriertem Blute durch Zentrifugieren gewonnenen oder nach einigem Stehen auftretenden, aus roten Blutkörperchen bestehenden Bodensatz.

studiert worden sind — Fibrinogen, Nukleoproteid, Serumglobuline und Serumalbumine.

Das Fibrinogen kommt in Blutplasma, Chylus, Lymphe, einigen Trans- und Exsudaten, ferner im Knochenmark (P. MÜLLER) und vielleicht auch in anderen lymphoiden Organen vor. Die Bildungsstätten des Fibrinogens sind nach MATHEWS die Leukozyten, namentlich des Darmes, nach MÜLLER das Knochenmark und wahrscheinlich andere lymphoide Organe, wie Milz und Lymphdrüsen, und nach DOYON und Mitarbeitern und NOLF die Leber. Für die Annahme, daß die Darmwand eine Bildungsstätte des Fibrinogens sei, eine Ansicht, die schon DASTRE ausgesprochen hat, könnte man außer den direkten Untersuchungen von MATHEWS auch die alten, mehrfach bestätigten Angaben, daß das Blut der Mesenterialvenen reicher an Fibrinogen als das arterielle Blut ist, ins Feld führen. Dieser Ursprung des Fibrinogens ist trotzdem durch spätere Untersuchungen von DOYON, CL GAUTIER und MOREL unwahrscheinlich geworden. Für eine Fibrinogenbildung im Knochenmark und in den anderen, lymphoiden Organen spricht das von P. MÜLLER nachgewiesene Vorkommen des Fibrinogens in dem erstgenannten Organe und die Vermehrung desselben sowohl in Blut wie in Knochenmark bei mit gewissen Bakterien, namentlich Eiterstaphylokokken, immunisierten Tieren. Hierfür spricht ferner auch die von vielen Forschern, wie LANGSTEIN und MAYER, MORAWITZ und REHN nachgewiesene Beziehung zwischen Fibrinmenge und Leukozytose. Gegen eine besonders große Bedeutung der Milz und des Knochenmarks für die Fibrinogenbildung spricht indessen, daß DOYON, GAUTIER und MAWAS eine rasche Neubildung von Fibrinogen bei entmilzten Tieren ohne irgendwelche Veränderungen im Knochenmark beobachtet haben. Eine Beteiligung der Leber an der Fibrinogenbildung wird dadurch wahrscheinlich, daß die Menge des Fibrinogens im Blute nach Leberexstirpation stark abnimmt (NOLF) und bei Phosphorvergiftung sogar im Blute fehlen kann (CORIN und ANSLAUX, JACOBY, DOYON, MOREL und KAREFF)¹, daß das Leber-venenblut nach DOYON, MOREL und KAREFF reicher an Fibrinogen als das Blut anderer Gefäße sein soll, und daß nach WHIPPLE und HURWITZ bei der Chloroformvergiftung der Fibrinogengehalt des Blutes mit der Schädigung der Leber abnimmt und mit der Restitution des Organes wieder ansteigt. Für die Annahme, daß die Leber ein Organ der Fibrinogenbildung ist, sprechen ferner Untersuchungen von WHIPPLE und Mitarbeitern² über die Regeneration von Plasmaproteinen wie auch die Beobachtung von WOHLGEMUTH³, daß die Leber nach Unterbindung des Pankreasausführungsganges eine wesentliche Veränderung ihres Eiweißstoffwechsels erfährt, die eine reichliche Abgabe von Fibrinogen an das Blut zur Folge haben soll.

Eigenschaften. Das Fibrinogen hat die allgemeinen Eigenschaften der Globuline, unterscheidet sich aber von anderen Globulinen durch folgendes. In feuchtem Zustande stellt es weiße, zu einer zähen, elastischen Masse oder Klümpchen leicht sich zusammenballende, in verdünnter Kochsalzlösung lösliche Flöckchen dar. Die Lösung in NaCl von 5—10% koaguliert beim Erwärmen auf + 52 à 55° C, und die kochsalzarme, äußerst schwach alkalische oder fast neutrale

¹ P. TH. MÜLLER, HOFMEISTERS Beiträge 6; MATHEWS, Amer. Journ. of Physiol. 3; NOLF, Bull. Acad. Roy. Belg. 1905 u. Arch. intern. d. Physiol. 3, 1905; LANGSTEIN u. M. MAYER, HOFMEISTERS Beiträge 5; MORAWITZ u. REHN, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 58; CORIN u. ANSLAUX, MALYS Jahresber. 24; JACOBY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 30; DOYON, MOREL u. KAREFF, Compt. Rend. 140; DOYON, MOREL u. PÉJU, Compt. rend. soc. biol. 58; DOYON, CL. GAUTIER u. MOREL ebenda 62; DOYON, CL. GAUTIER u. MAWAS ebenda 64. ² DOYON, MOREL u. KAREFF, Journ. de Physiol. 8 (1906); WHIPPLE u. HURWITZ, Journ. of exp. Med. 13. Vgl. auch WHIPPLE, Amer. Journ. of Physiol. 33 und MEEK ebenda 30. WHIPPLE u. Mitarbeiter ebenda 47, 52 u. 58. ³ Berl. klin. Wochenschr. 54. Vgl. auch K. HIRUMA, Biochem. Zeitschr. 139.

Lösung gerinnt bei $+56^{\circ}\text{C}$ oder ganz derselben Temperatur, bei welcher das Blutplasma selbst gerinnt. Fibrinogenlösungen werden von einem gleichen Volumen gesättigter Kochsalzlösung gefällt, und von NaCl in Substanz im Überschusse können sie ganz vollständig gefällt werden (Unterschied von Serumglobulin). Eine, mit möglichst wenig Alkali bereitete salzfreie Lösung von Fibrinogen gibt mit CaCl_2 einen bald unlöslich werdenden kalkhaltigen Niederschlag. Bei Gegenwart von NaCl oder bei Zusatz von überschüssigem CaCl_2 tritt der Niederschlag nicht auf¹. Von konzentrierter Fluornatriumlösung in genügender Menge kann eine neutrale Fibrinogenlösung gefällt werden. Fibrinogene aus verschiedenen Blutarten verhalten sich hierbei etwas verschieden. Die Fällung des Pferdeblutfibrinogens löst sich nach HUISKAMP in NaCl-Lösung von 3—5% kaum bei Zimmertemperatur, dagegen bei $40\text{—}45^{\circ}\text{C}$. Sie löst sich ferner in Ammoniak von 0,05%, und nach Zusatz von 3—5% NaCl kann diese Lösung neutralisiert werden. Das so nach HUISKAMP² dargestellte Fibrinogen hat seine typischen Eigenschaften bewahrt. Von dem Myosin, welches bei etwa derselben Temperatur wie das Fibrinogen gerinnt, wie auch von anderen Eiweißstoffen unterscheidet sich das letztere durch die Eigenschaft, unter gewissen Verhältnissen in Faserstoff übergehen zu können. Durch Ausfällung mit Wasser oder mit verdünnter Säure wird es bald unlöslich. Die spez. Drehung ist nach MITTELBACH³ für Fibrinogen aus Pferdeblut: $(\alpha) D = -52,5^{\circ}$. Das Fibrinogen verschiedener Tierarten hat übrigens nicht ganz dieselben Eigenschaften.

Darstellung. Aus dem Salzplasma oder Oxalatplasma kann das Fibrinogen leicht nach dem von HAMMARSTEN ausgearbeiteten Verfahren, das von anderen später mehr oder weniger modifiziert worden ist, dargestellt werden. Das Prinzip besteht darin, daß man das Fibrinogen aus dem Plasma mit dem gleichen Volumen gesättigter, kalkfreier Chlornatriumlösung fällt, den Niederschlag in Chlornatriumlösung von etwa 8% löst, mit gesättigter Salzlösung wieder fällt und dieses Verfahren ein paar-mal wiederholt. Zuletzt wird mit Hilfe des in der ausgepreßten Fällung restierenden Chlornatriums in Wasser gelöst. Hierbei ist jedoch zu beachten, daß man das Oxalatplasma erst dann verarbeiten soll, wenn es in der Kälte einen (proenzymhaltigen) Niederschlag abgesetzt hat, welcher abfiltriert werden muß. Tut man dies nicht, so erhält man regelmäßig ein unreines Fibrinogen. Zur Entfernung des später zu erwähnenden Fibringlobulins kann man des oben genannten Verhaltens des Fibrinogens zu konzentrierter Fluornatriumlösung (nach HUISKAMP) sich bedienen. Statt mit Chlornatriumlösung kann man auch mit Ammoniumsulfatlösung (1 Vol. gesättigter Lösung auf 4 Vol. Oxalatplasma) das Fibrinogen ausfällen. Um ein von Prothrombin (vgl. unten) freies Fibrinogen zu erhalten, kann man nach BORDET und DELANGE⁴ das Oxalatplasma mit einer genügenden Menge von in Wasser aufgeschlemmtem Bariumsulfat (welches das Prothrombin adsorbiert) schütteln und dann mit gesättigter Chlornatriumlösung fällen. Nach BORDET kann man es auch mit einer dicken Emulsion von $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ behandeln. Bisher kennt man aber kein Darstellungsverfahren, welches eine sichere Gewähr für die Reinheit des gewonnenen Fibrinogens leistet.

Die Methoden zum Nachweis und zur quantitativen Bestimmung des Fibrinogens in einer Flüssigkeit gründen sich im allgemeinen auf der Eigenschaft desselben bei Zusatz von ein wenig Blut, von Serum oder Fibrinferment Faserstoff zu liefern. Zur quantitativen Bestimmung hat REYE⁵ die fraktionierte Fällung mit Ammoniumsulfat vorgeschlagen. Die Brauchbarkeit dieser Methode ist noch nicht hinreichend geprüft worden. Bezüglich der verschiedenen Methoden kann u. a. auf W. STARLINGER, Bioch. Zeitschr. 140 u. 142 und P. E. HOWE, Journ. of biol. Chem. 57, hingewiesen werden.

¹ Vgl. O. HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22 und CRAMER ebenda 2.

² HUISKAMP, Zeitschr. f. physiol. Chem. 44 (u. 46). Bezüglich des Fibrinogens wird im übrigen auf die Aufsätze von HAMMARSTEN in PFLÜGERS Arch. 19 u. 22 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 28 verwiesen. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 19. ⁴ Annal. Instit. PASTEUR 26; s. auch BORDET, Compt. rend. soc. biol. 83. ⁵ W. REYE, Über Nachweis und Bestimmung des Fibrinogens. Inaug.-Dissert. Straßburg 1898.

Dem Fibrinogen schließt sich das Umwandlungsprodukt desselben, das Fibrin, nahe an.

Fibrin oder Faserstoff nennt man denjenigen Eiweißstoff, welcher bei der sog. spontanen Gerinnung von Blut, Lymphe und Transsudaten wie auch bei der Gerinnung einer Fibrinogenlösung nach Zusatz von Serum oder Fibrin-ferment (vgl. unten) sich ausscheidet.

Wird das Blut während der Gerinnung geschlagen, so scheidet sich der Faserstoff als elastische, faserige Massen aus. Das Fibrin des Blutkuchens kann dagegen leicht zu kleinen, weniger elastischen und nicht besonders faserigen Klümpchen zerrührt werden. Bei der Gerinnung des klar zentrifugierten Oxal- plasmas oder einer Fibrinogenlösung mit Thrombin, entstehen, wie SCHIMMEL- BUSCH als erster, darauf STÜBEL und später auch andere¹ gezeigt haben, zuerst feine kristallähnliche Nadeln, die dann später ein kristallinisches Gel bilden. Der gewöhnliche, typische, faserige und elastische, nach dem Auswaschen weiße Faserstoff steht bezüglich seiner Löslichkeit den koagulierten Eiweißstoffen nahe. In Wasser, Alkohol oder Äther ist er unlöslich. In Salzsäure von 1⁰/₁₀₀, wie auch in Kali- resp. Natronlauge von 1⁰/₁₀₀ quillt er stark zu einer gallert- ähnlichen Masse auf, die bei Zimmertemperatur erst nach mehreren Tagen, bei Körpertemperatur zwar leichter, aber jedenfalls auch nur langsam sich löst. Bei der Lösung in Alkali findet eine Denaturierung unter Ammoniakabspaltung statt. Von verdünnten Neutralsalzlösungen kann der Faserstoff nach längerer Zeit bei Zimmertemperatur, bei 40° C viel leichter, gelöst werden und die Lösung findet, wie ARTHUS und HUBER und auch DASTRE² gezeigt haben, ohne Mitwirkung von Mikroorganismen statt. Dagegen ist hierbei eine Wirkung von proteolyti- schen, vielleicht von dem Fibrin mit niedergerissenen oder von eingeschlossenen Formelementen herrührenden Enzymen (RULOT)³ anzunehmen. M. ROSEN- MANN⁴, welcher in neuerer Zeit diesen Vorgang näher studiert hat, nennt das Enzym Thrombolysin. Läßt man das Fibrin mit dem Blute, in welchem es entstanden ist, einige Zeit in Berührung, so wird es nach DASTRE⁵ zum Teil ge- löst (Fibrinolyse). Für eine genaue quantitative Bestimmung des Fibrins ist die Vermeidung dieser Fibrinolyse von Wichtigkeit (DASTRE). Es ist bemerkens- wert, daß eine starke Fibrinolyse im Blute bei akuter Phosphorvergiftung (JACOBY u. a.), nach Exstirpation der Leber (NOLF) und auch wenn die Gerinnungsfähig- keit des Blutes durch Albumoseeinspritzung in vivo aufgehoben worden ist (NOLF, RULOT)⁶ auftreten kann.

Fibrin und Salzlösung. Bei der Lösung des Fibrins in Neutralsalzlösung entstehen nach GREEN und DASTRE⁷ zwei Globuline, bei der Lösung von leuko- zytenthaltigem Fibrin nach RULOT auch Albumosen (und Peptone). Das Fibrin zerlegt wie das Fibrinogen, infolge Verunreinigung mit Katalase, Hydroperoxyd, büßt aber diese Fähigkeit durch Erhitzen oder durch Einwirkung von Alkohol ein.

Das oben von der Löslichkeit des Faserstoffes Gesagte bezieht sich nur auf das typische, aus dem arteriellen Blute von Rindern oder Menschen durch Schlagen gewonnene, erst mit Wasser, dann mit Kochsalzlösung und zuletzt wieder mit Wasser gewaschene Fibrin. Das Blut verschiedener Tierarten liefert einen Faserstoff von etwas abweichenden Eigenschaften, und nach FERMI⁸ löst sich also beispielsweise das Schweinefibrin in Salzsäure von 5⁰/₁₀₀ viel leichter als Rinderfibrin. Fibrine von ungleicher Reinheit oder von Blut aus verschie- denen Gefäßbezirken stammend, können auch eine ungleiche Löslichkeit zeigen.

¹ C. SCHIMMELBUSCH, VIRCHOWS Arch. 101; H. STÜBEL, PFLÜGERS Arch. 156; W. H. HOWELL, Amer. Journ. of Physiol. 35; F. HEKMA, Biochem. Zeitschr. 73. ² ARTHUS und HUBER, Arch. de Physiol. (5) 5; DASTRE ebenda (5) 5, 6 u. 7. ³ Arch. intern. de Physiol. 1. ⁴ Biochem. Zeitschr. 112, 128, 129. ⁵ l. c. ⁶ JACOBY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 30; NOLF, Arch. intern. de Physiol. 3; RULOT, l. c. ⁷ GREEN, Journ. of Physiol. 8; DASTRE, l. c. ⁸ Zeitschr. f. Biol. 28.

Das durch Schlagen des Blutes gewonnene Fibrin ist stets von eingeschlossenen entfärbten roten Blutkörperchen oder Resten davon wie auch von lymphoiden Zellen, Enzymen und vielen anderen Stoffen verunreinigt. Reiner wird es aus filtriertem Plasma oder filtrierten Transsudaten gewonnen.

Fibrinogengerinnung. Eine Fibrinogenlösung kann bei Zimmertemperatur bis zu beginnender Fäulnis aufbewahrt werden, ohne die Spur einer Faserstoffgerinnung zu zeigen. Wird dagegen in eine solche Lösung ein mit Wasser ausgewaschenes Fibringerinnsel eingetragen oder setzt man ihr ein wenig Blutserum zu, so gerinnt sie bald und kann einen ganz typischen Faserstoff liefern. Zur Umsetzung des Fibrinogens in Fibrin ist also die Gegenwart eines anderen, in den Blutgerinnseln und im Serum enthaltenen Stoffes erforderlich. Dieser Stoff, dessen Bedeutung für die Faserstoffgerinnung zuerst von BUCHANAN¹ beobachtet wurde, ist später von ALEX SCHMIDT², welcher ihn von neuem entdeckte, als „Fibrinferment“ oder Thrombin bezeichnet worden. Die Natur dieses, wie man meistens annimmt, enzymartigen Stoffes ist nicht bekannt³. Auch nach möglichst sorgfältiger Reinigung gibt es noch sehr schwache Eiweißreaktionen, und man hat recht viel darüber gestritten, ob es ein Globulin oder ein Nukleoprotein sei. Tatsache ist, daß man kräftig wirkende Thrombinlösungen erhalten kann, welche weder die Reaktionen der Globuline noch die der Nukleoproteide geben. Das Fibrinferment entsteht nach PEKELHARING unter dem Einflusse von löslichen Kalksalzen aus einem, in dem spontan nicht gerinnenden Plasma vorhandenen Zymogen. Auch SCHMIDT nahm eine derartige Muttersubstanz des Fibrinfermentes im Blute an und er nannte sie Prothrombin. Die Ansicht, daß das Thrombin bei Gegenwart von Kalksalz aus einem Prothrombin entsteht, ist auch sehr allgemein angenommen. Bei der Entstehung des Thrombins sind indessen, wie unten bei Besprechung der Gerinnung des Blutes näher auseinander gesetzt werden soll, die Verhältnisse sehr komplizierter Art.

Natur des Thrombins. Die Frage, ob die Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin durch das Thrombin ein enzymatischer Vorgang sei oder nicht, ist noch eine offene. Zugunsten der Ansicht von der enzymatischen Natur des Thrombins hat man angeführt, daß das Thrombin, dessen optimale Wirkung bei etwa 40° C liegt, thermolabil ist. Dies ist insofern richtig, als es in Serum oder Plasma durch ziemlich kurzdauerndes Erwärmen auf 60—64° C unwirksam wird. Auf der anderen Seite wird aber das etwas gereinigte Thrombin erst bei höherer Temperatur 70—75° unwirksam, und nach HOWELL und RETTGER⁴ kann bei genügender Reinheit seine wässrige Lösung mehrere Minuten gekocht werden, ohne die Wirksamkeit einzubüßen. Ein anderer Grund für die Enzymnatur des Thrombins ist der, daß es bei der Gerinnung weder verbraucht werden noch mit dem Substrate eine bestehende Verbindung eingehen, sondern nach Art eines Katalysators wirken soll. Diese Wirkungsart wird jedoch von anderer Seite geleugnet. Sowohl RETTGER⁵ wie HOWELL haben gefunden, daß die Menge des Fibrins mit der Menge des Thrombins (allerdings nicht proportional) zunimmt, und mehrere Forscher sind der Ansicht, daß das Fibrin eine chemische Verbindung von Fibrinogen und Thrombin ist. Hierzu ist jedoch zu bemerken, daß 1 Teil Thrombin (welches gewiß nicht rein ist) aus dem Fibrinogen reichlich 200 Teile Fibrin erzeugen kann. J. W. BARRATT⁶ konnte sogar das Fibrinogen mit einem Schlangengift in der Relation 6000:1 koagulieren, was nicht für eine chemische Verbindung

¹ London med. Gazette 1845, S. 617. Zit. nach GAMGEE, Journ. of Physiol. 1879.
² PFLÜGERS Arch. 6; ferner: Zur Blutlehre 1892 und Weitere Beiträge zur Blutlehre 1895.
³ Vgl. PEKELHARING, Untersuchungen über das Fibrinferment. Verhandl. d. Kon. Akad. d. Wetens. Amsterdam 1892, Deel. 1, ebenda 1895 und Zentralbl. f. Physiol. 9; mit HUISKAMP, Zeitschr. f. physiol. Chem. 39. ⁴ HOWELL, Amer. Journ. of Physiol. 26 u. 32 und HARVEY, Lectures 1916—1917. Ser. XII. ⁵ Amer. Journ. of Physiol. 24. ⁶ Bioch. Journ. 14.

zwischen Thrombin und Fibrinogen spricht. Ein näheres Eingehen auf diese Verhältnisse kann jedoch erst später (vgl. Blutgerinnung) geschehen.

Die Geschwindigkeit der Gerinnung ist von der Thrombinmenge abhängig, und man hat sogar ein Zeitgesetz für die Wirkung des Thrombins festzustellen versucht. Nach FULD folgt die Wirkung des Thrombins wenigstens innerhalb gewisser Grenzen der SCHÜTZschen Regel, und nach STROMBERG folgt das Thrombin in seiner Wirkung einem Zeitgesetz, welches wenigstens anfangs der SCHÜTZ-FULDSchen Regel entspricht, während es mit steigender Verdünnung immer mehr von derselben abweicht und zuletzt einen verhältnismäßig langsamen, mehr regellosen Verlauf zeigt. MARTIN¹ hat in Versuchen mit Plasma und thrombinhaltigem Schlangengift ein anderes Gesetz gefunden. Später hat auch J. BARRATT² Formeln für die Wirkung des Thrombins auf Fibrinogen bei Gegenwart von Chlorkalzium angegeben. Bei der gegenwärtigen unklaren Lage der ganzen Gerinnungsfrage ist aber der Wert solcher Formeln schwer zu beurteilen.

Die Isolierung des Thrombins ist auf mehrere Weise versucht worden. Früher wurde es oft nach der folgenden, von ALEX. SCHMIDT angegebenen Methode dargestellt. Man fällt Serum oder defibriniertes Blut mit dem 15–20fachen Volumen Alkohol und läßt es einige Monate stehen. Der Niederschlag wird dann abfiltriert und über Schwefelsäure getrocknet. Aus dem getrockneten Pulver kann das Ferment mit Wasser extrahiert werden. Andere Methoden sind von HAMMARSTEN, PEKELHARING und HOWELL³ beschrieben worden. Nach einem von HAMMARSTEN⁴ angegebenen Verfahren kann man kalkarme Thrombinlösungen darstellen, die nur 0,3–0,4‰ feste Stoffe und etwa 0,0007‰ CaO enthalten, und nach HOWELLS Methode kann man eine Thrombinlösung erhalten, die frei von koagulablem Protein ist. Auch für die Darstellung des Prothrombins aus Blutplasma haben HOWELL und MELLANBY⁵ Methoden ausgearbeitet.

Fibrinbildung und Kalzium. Wird eine, wie oben angegeben dargestellte, salzhaltige Lösung von Fibrinogen mit einer Lösung von Thrombin versetzt, so gerinnt sie bei Zimmertemperatur mehr oder weniger rasch und liefert dabei ein ganz typisches Fibrin. Außer dem Thrombin ist dabei jedoch auch die Gegenwart von Neutralsalz ein notwendiges Bedingnis, ohne welches, wie ALEX. SCHMIDT gezeigt hat, die Faserstoffgerinnung überhaupt nicht vonstatten geht. Die Gegenwart von löslichem Kalksalz ist dagegen nicht, wie man einige Zeit angenommen hat, eine unerläßliche Bedingung für die Fibrinbildung, indem nämlich das Thrombin auch bei Abwesenheit von mit Oxalat fällbarem Kalksalz das Fibrinogen in typisches Fibrin umsetzt⁴. Das Fibrin ist auch, wenn man von möglichst kalkarmen Fibrinogen- und Thrombinlösungen ausgeht, nicht reicher an Kalk als das verwendete Fibrinogen (HAMMARSTEN), und die Annahme, daß die Fibrinbildung mit einer Kalkaufnahme verbunden ist, hat also als nicht stichhaltig sich erwiesen. Die Menge Faserstoff, welche bei der Gerinnung entsteht, ist stets kleiner als die Menge Fibrinogen, aus welcher das Fibrin hervorgeht, und es bleibt dabei immer eine kleine Menge Proteinsubstanz in Lösung zurück. Es ist deshalb wohl auch möglich, daß die Faserstoffgerinnung, in Übereinstimmung mit einer zuerst von DENIS ausgesprochenen Ansicht, ein Spaltungsvorgang sei, bei welchem das lösliche Fibrinogen in einen unlöslichen Eiweißstoff, das Fibrin, welches die Hauptmasse darstellt, und eine lösliche Proteinsubstanz, welche nur in geringer Menge gebildet wird, sich spaltet. Man findet in der Tat auch sowohl im Blutserum wie in dem Serum geronnener Fibrinogenlösungen eine, bei etwa + 64° C gerinnende, globulinähnliche Substanz, die von HAMMARSTEN Fibringlobulin genannt wurde. Diese Substanz scheint indessen, wie Untersuchungen von HUISKAMP gezeigt haben, schon im Plasma oder in mit Fluornatrium nicht gereinigten Fibrinogenlösungen neben dem

¹ MARTIN, Journ. of Physiol. 32; FULD, HOFMEISTERS Beiträge 2; STROMBERG, Bioch. Zeitschr. 37. ² BARRATT, Bioch. Journ. 9. ³ HAMMARSTEN, PFLÜGERS Arch. 18, S. 89; PEKELHARING, l. c.; HOWELL l. c. ⁴ Vgl. HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22, wo die Arbeiten von SCHMIDT und PEKELHARING zit. sind, und ebenda 28. ⁵ HOWELL, Amer. Journ. of Physiol. 35; MELLANBY, Journ. of Physiol. 38.

Fibrinogen oder vielleicht in lockerer Verbindung mit demselben vorzukommen, und die Annahme, daß bei der Fibrinogengerinnung eine Spaltung stattfindet¹, hat durch diese Untersuchungen nicht an Wahrscheinlichkeit gewonnen.

Über die Enzymnatur des Thrombins und die enzymatische Natur der Fibrinbildung überhaupt ist man wie gesagt nicht einig, und es gibt mehrere Forscher, welche die Gerinnung als einen Vorgang ganz anderer Art bezeichnen. Ein näheres Eingehen auf diese Frage kann jedoch erst später bei Besprechung der Blutgerinnung geschehen.

Nukleoproteid. Diese Substanz, welche von PEKELHARING und HUISKAMP als mit dem Prothrombin oder Thrombin identisch angesehen wurde, findet sich sowohl in dem Blutplasma wie in dem Serum und wird aus dem letzteren regelmäßig mit dem Globulin ausgefällt. Es ähnelt dem Globulin darin, daß es durch Sättigung mit Magnesiumsulfat vollständig ausgesalzen werden kann und bei der Dialyse nur unvollständig sich ausscheidet. Es wird viel schwerer als Serumglobulin von überschüssiger, verdünnter Essigsäure gelöst und es gerinnt bei + 65 à 69° C. G. LIEBERMEISTER² fand in dem Nukleoproteide nur 0,08 bis 0,09% Phosphor, was entschieden dafür spricht, daß sein Nukleoproteid von anderem Eiweiß stark verunreinigt war. Er fand die Substanz ebenfalls schwer löslich in Essigsäure, und diese Eigenschaft ist schon von PEKELHARING als wichtiges Trennungsmittel des Proteides von den Globulinen benutzt worden.

Serumglobuline (Paraglobulin KÜHNE, fibrinoplastische Substanz ALEX. SCHMIDT, Serumkasein PANUM)³ kommen in Plasma, Serum, Lymphe, Trans- und Exsudaten, weißen und roten Blutkörperchen und wahrscheinlich in mehreren tierischen Geweben und Formelementen, wenn auch in kleiner Menge vor; sie gehen auch in mehreren Krankheiten in den Harn über.

Das sog. Serumglobulin ist keine einheitliche Substanz, sondern ein Gemenge von zwei oder mehreren Proteinsubstanzen, deren vollständige und sichere Trennung voneinander noch nicht gelungen ist. In dem aus dem Blutplasma oder Blutserum durch Sättigung mit Magnesiumsulfat oder Halbsättigung mit Ammoniumsulfat erhältlichen Globulingemenge finden sich nämlich Nukleoproteid, Fibringlobulin und das eigentliche Serumglobulin bzw. Gemenge von Globulinen.

Das Nukleoproteid ist schon oben abgehandelt worden. Das Fibringlobulin, welches in dem Serum nur in geringer Menge vorkommt, kann durch NaCl vollständig ausgefällt werden. Es hat die allgemeinen Eigenschaften der Globuline, unterscheidet sich aber von den Serumglobulinen durch eine niedrigere Gerinnungstemperatur, 64—66° C, wie auch dadurch, daß es schon bei 28%iger Sättigung mit (NH₄)₂SO₄-Lösung gefällt wird.

Serumglobuline. Euglobulin und Pseudoglobulin. Wird das durch Sättigung mit Magnesiumsulfat ausgeschiedene Globulin der Dialyse unterworfen, so scheidet sich, wie längst bekannt war und von MARCUS weiter bestätigt wurde, nur ein Teil des Globulins aus, während ein Rest in Lösung bleibt und auch durch Säurezusatz nicht gefällt wird. Aus diesem Grunde sah sich auch MARCUS⁴ berechtigt, zwischen wasserlöslichem und in Wasser nicht löslichem Globulin zu unterscheiden. Spätere Untersuchungen von HOFMEISTER und PICK⁵, PORGES und SPIRO⁶, FREUND und JOACHIM⁷ haben die Frage weitergeführt, indem sie zeigten, daß das Globulin in noch weitere Fraktionen aufgeteilt werden kann, wenn auch die Schwierigkeiten einer genauen Trennung außerordentlich groß sind. Als hauptsächlichstes Resultat ging aus diesen Untersuchungen hervor,

¹ Vgl. HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28; HEUBNER, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 49 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 45; HUISKAMP ebenda 44 u. 46. ² HOFMEISTERS Beiträge 8; PEKELHARING und HUISKAMP l. c., Fußnote 3, S. 203. ³ KÜHNE, Lehrb. d. physiol. Chem. Leipzig 1866—68; AL. SCHMIDT, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1861 u. 1862; PANUM, VIRCHOWS Arch. 3 u. 4. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 28. ⁵ HOFMEISTERS Beiträge 1. ⁶ Ebenda 3. ⁷ Zeitschr. f. physiol. Chem. 36.

daß man jedenfalls zwischen wasserunlöslichem, leichter fällbarem und wasserlöslichem, schwerer fällbarem Globulin unterscheiden kann. Das erstere, welches schon bei der Dialyse wie bei Zusatz von wenig Säure und Verdünnung mit Wasser sich ausscheidet, wird als Euglobulin bezeichnet, und das letztere, welches unter den genannten Verhältnissen nicht und von Ammoniumsulfat schwerer gefällt wird, hat man Pseudoglobulin genannt. Das in Wasser nicht lösliche, durch Ammoniumsulfat bis zu $\frac{1}{3}$ -Sättigung fällbare Euglobulin enthält etwa 0,1% Phosphor und verhält sich wie ein Lezithalbumin. Das wasserlösliche Pseudoglobulin, welches erst bei $\frac{1}{2}$ -Sättigung mit Ammoniumsulfat gefällt wird, hat man phosphorfrei gefunden.

Inwieweit diese zwei Hauptfraktionen weiter in verschiedener Weise aufgeteilt werden können, ist von untergeordnetem Interesse, da es sehr unsicher ist, ob die verschiedenen Fraktionen auch verschiedene Proteine repräsentieren. Die Frage, ob die Eu- und Pseudoglobulinfraktionen wirklich verschiedene Globuline enthalten, war schon durch die Untersuchungen von H. CHICK und HARTLEY¹ etwas zweifelhaft geworden, und in neuester Zeit hat H. E. WOODMAN² gefunden, daß die beiden Globuline zu dem von ihm angegebenen Razemisierungsverfahren so ähnlich sich verhalten, daß er sie als identische Stoffe betrachtet.

Man darf übrigens nicht übersehen, daß die Globulinfraktionen stets von anderen Serumbestandteilen, welche die Löslichkeit und Fällbarkeit wesentlich beeinflussen können, verunreinigt sind. So kann, wie HAMMARSTEN³ gezeigt hat, ein wasserlösliches Globulin durch geeignete Reinigung in ein wasserunlösliches umgewandelt werden, und umgekehrt geht das wasserunlösliche Globulin bisweilen an der Luft in ein wasserlösliches über. Ein in Neutral-salzlösung unlöslicher Eiweißstoff, wie das Kasein, kann auch nach HAMMARSTEN durch Verunreinigung mit Serumbestandteilen die Löslichkeit eines Globulins annehmen, und endlich hat K. MÖRNER⁴ gezeigt, daß eine Verunreinigung des Serumglobulins mit Seifen die Fällbarkeit desselben wesentlich verändern kann.

Die Existenz eines besonderen Pseudoglobulins? Die Frage, ob es überhaupt ein wasserlösliches Globulin, ein wahres Pseudoglobulin, gibt oder nicht, ist durch WOLFG. PAULI⁵ in überzeugender Weise entschieden worden. Durch sorgfältige „Elektrodialyse“ hat er alles Salz aus der Lösung bis nahe zur Leitfähigkeit des reinen Wassers entfernen können, und in dieser Weise ist es ihm gelungen, aus dem Blutserum vollständig globulinfreie Lösungen von Serumalbumin zu gewinnen. Man kann also im Serum zwei scharf charakterisierte Eiweißfraktionen, nämlich in Wasser unlösliches Globulin und darin lösliches Serumalbumin, unterscheiden. Inwieweit die Globulinfraktion nur ein Globulin enthält, dessen Löslichkeit und Fällbarkeit mit wechselnden Mengen von Verunreinigungen sich ändert, oder aus einem Gemenge von Globulinen besteht, mag vorläufig dahingestellt sein. Aus praktischen Gründen dürfte es jedoch angemessen sein, zwischen dem leichter (dem Euglobulin) und dem schwerer fällbaren (dem Pseudo-) Globulin fortwährend zu unterscheiden. Beide Globulinfraktionen, wie man sie bisher in verschiedenem Grade von Enzymen, Antienzymen, Toxinen, Immunkörpern und anderen unbekanntem Stoffen verunreinigt erhalten hat, zeigen, abgesehen von der obengenannten verschiedenen Löslichkeit und Fällbarkeit, etwa dasselbe Verhalten.

Eigenschaften der Globuline. In feuchtem Zustande stellt das Globulin-gemenge eine schneeweiße, feinflockige, gar nicht zähe oder elastische Masse dar, welche regelmäßig Thrombin enthält und dementsprechend eine Fibrinogenlösung zum Gerinnen bringt. Die neutral reagierenden Lösungen werden von NaCl, bis zur Sättigung eingetragen, nur unvollständig und von dem gleichen Volumen gesättigter Kochsalzlösung gar nicht gefällt. Ebenso werden sie durch Dialyse oder durch Säurezusatz nur teilweise gefällt. Durch Sättigung mit

¹ Bioch. Journ. 8. ² Ebenda 15. ³ Ergebn. d. Physiol. 1. Abs. 1. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 34. ⁵ Klin. Wochenschr. 3, Nr. 1.

Magnesiumsulfat oder Halbsättigung mit Ammoniumsulfat kann man dagegen in gereinigten Lösungen eine vollständige Ausfällung bewirken. Die Gerinnungstemperatur ist bei einem Gehalte der Lösung an 5—10% NaCl 69—76°, am öftesten aber etwa + 75° C. Die spez. Drehung in salzhaltiger Lösung ist für Serumglobulin aus Rinderblut nach FREDERICQ¹ (α) D = — 47,8°. Die verschiedenen Globulinfraktionen unterscheiden sich hinsichtlich Gerinnungstemperatur, spez. Drehung, Brechungskoeffizient (REISS)² und elementärer Zusammensetzung nicht wesentlich voneinander. Nach OBERMAYER und WILLHEIM³ sollen sie indessen Verschiedenheiten, betreffend das Aminoindex, zeigen. Die mittlere Zusammensetzung ist nach HAMMARSTEN C 52,71, H 7,01, N 15,85, S 1,11%₀. K. MÖRNER⁴ fand 1,02%₀ Gesamtschwefel und 0,67%₀ bleischwärenden Schwefel.

Das Serumglobulin enthält, wie K. MÖRNER zuerst gezeigt hat, eine abspaltbare Kohlehydratgruppe. LANGSTEIN⁵ hat aus dem Blutglobulin mehrere Kohlehydrate erhalten, nämlich Glukose, Glukosamin und Kohlehydratsäuren unbekannter Art. Inwieweit diese, nur in sehr kleiner Menge gefundenen Kohlehydrate von dem Globulin oder von anderen beigemengten Stoffen herrühren, steht noch dahin. Nach ZANETTI und nach BYWATERS enthält das Blutserum ein Glykoproteid, „Seromukoid“, und die Untersuchungen von EICHHOLZ⁶ sprechen ebenfalls dafür, daß die Globuline von einem Glykoproteide verunreinigt sein können. Nach LANGSTEIN ist dagegen der Zucker nicht dem Globulin nur beigemengt, sondern er ist in ihm in gebundener Form, wahrscheinlich in lockerer Bindung, enthalten.

Das „Euglobulin“ kann verhältnismäßig leicht aus Blutserum durch Neutralisation oder schwaches Ansäuern desselben mit Essigsäure und darauffolgende Verdünnung mit 10—20 Vol. Wasser als eine feinflockige Fällung ausgeschieden werden, die durch wiederholte Auflösung und Fällung weiter gereinigt wird. Sehr schwierig und mühsam ist dagegen die Trennung des Euglobulins und Pseudoglobulins, wenn man das fraktionierte Fällern mit Ammoniumsulfat benutzt (vgl. hierüber die Arbeiten von HASLAM, Journ. of Physiol. 32 u. 44 und Bioch. Journ. 7).

Das aus Blutserum dargestellte Serumglobulin ist stets von Thrombin verunreinigt. Ein von Fibrinferment nicht verunreinigtes Serumglobulin kann aus fermentfreien Transsudaten, wie bisweilen aus Hydrozeleflüssigkeiten, dargestellt werden, was also zeigt, daß Serumglobulin und Thrombin verschiedene Stoffe sind. Zum Nachweise und zur quantitativen Bestimmung des Serumglobulins hat man die Ausfällung mit Magnesiumsulfat bis zur Sättigung (HAMMARSTEN) oder mit dem gleichen Volumen einer gesättigten neutralen Ammoniumsulfatlösung (HOFMEISTER und KAUDER und POHL)⁷ benutzt. Diese Methode scheint indessen, infolge der Untersuchungen von WIENER⁸ nur bei genügender Verdünnung des Serums mit Wasser brauchbar zu sein. Auch andere Methoden sind vorgeschlagen worden.

Serumalbumine finden sich in reichlicher Menge in Blutserum, Blutplasma, Lymphe, Ex- und Transsudaten. Wahrscheinlich finden sie sich auch in anderen tierischen Flüssigkeiten und in Geweben. Dasjenige Eiweiß, welches unter pathologischen Verhältnissen in den Harn übergeht, besteht zu großem, oft zum größten Teil aus Serumalbumin.

Das Serumalbumin scheint ein Gemenge von mindestens zwei Eiweißstoffen zu sein. Die Darstellung von kristallisiertem Serumalbumin (aus Pferdeblutserum) ist zum ersten Male GÜRBER gelungen. Aus anderen Blutsera kristallisiert

¹ Bull. Acad. Roy. belg. (2), 50. Vgl. über das Serumglobulin im übrigen HAMMARSTEN, PFLÜGERS Arch. 17 u. 18 und 1. c. Ergebn. d. Physiol. I. ² HOFMEISTERS Beiträge 1. ³ Bioch. Zeitschr. 50. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 34. ⁵ MÖRNER, Zentralbl. f. Physiol. 7; LANGSTEIN, Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 1876; Wien. Sitz.-Ber. 112, Abt. IIb, 1903; Monatsh. f. Chem. 25, HOFMEISTERS Beiträge 6 und Bioch. Zeitschr. 127; vgl. im übrigen Fußnote 5, S. 66. ⁶ ZANETTI, Chem. Zentralbl. 1898, 1, S. 624; BYWATERS, Journ. of Physiol. 35 und Bioch. Zeitschr. 15; EICHHOLZ, Journ. of Physiol. 23. ⁷ HAMMARSTEN 1. c.; HOFMEISTER, KAUDER und POHL, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 20. ⁸ Zeitschr. f. physiol. Chem. 74.

es schwer (GATIN-GRUZEWSKA). Selbst aus dem Pferdeblutserum wird aber immer nur ein Teil, nach ROBERTSON¹ nicht mehr als 40%, des Albumins in Kristallen erhalten, und es ist also wohl möglich, daß das amorphe, von Ammoniumsulfat etwas schwerer fällbare Albumin ein zweites Serumalbumin repräsentiert (MAXIMOWITSCH). Nach den Angaben von GÜRBER und MICHEL schien es, als wäre auch das kristallisierende Serumalbumin ein Gemenge, was indessen von SCHULZ, WICHMANN und KRIEGER auf Grund ihrer Beobachtungen verneint wird². Wie es in dieser Hinsicht mit der amorphen Fraktion des Serumalbumins sich verhält, steht noch dahin. Auf Grund der verschiedenen Gerinnungstemperaturen glaubte HALLIBURTON drei verschiedene Albumine in dem Blutserum annehmen zu können, eine Annahme, die indessen von mehreren Seiten und neuerdings von HOUARDY bestritten worden ist. Auf der anderen Seite sprechen sowohl ältere Untersuchungen von KAUDER wie neuere von OPPENHEIMER³ für die nicht einheitliche Natur der Serumalbumine, und diese Frage ist also noch eine offene.

Das kristallisierte Serumalbumin dürfte eine Verbindung mit Schwefelsäure sein (K. MÖRNER, INAGAKI). Das aus der wässrigen Lösung der Kristalle mit Alkohol koagulierte Albumin hat fast dieselbe elementäre Zusammensetzung (MICHEL) wie das aus Pferdeblutserum dargestellte, amorphe Albumingemenge (HAMMARSTEN und K. STARKE)⁴. Die mittlere Zusammensetzung war C 53,06, H 6,98, N 15,99, S 1,84%. K. MÖRNER fand in dem kristallisierten Albumin nach Entfernung der Schwefelsäure 1,73% Gesamtschwefel, der nach ihm wahrscheinlich nur als Zystin vorhanden ist. Aus kristallisiertem Serumalbumin hat LANGSTEIN⁵ ein stickstoffhaltiges Kohlehydrat (Glukosamin) abspalten können. Die Menge war indessen so gering, daß es fraglich bleibt, ob das Kohlehydrat nicht von einer Verunreinigung herrührt. Für eine solche Auffassung spricht entschieden der Umstand, daß ABDERHALDEN, BERGELL und DÖRFINGHAUS⁶ ein ganz kohlehydratfreies Serumalbumin darstellen konnten, welches die äußerst empfindliche Kohlehydratreaktion von MOLISCH nicht gab. Für die spez. Drehung des kristallisierten Serumalbumins aus Pferdeserum fand MICHEL (α) D = — 61—61,2°, MAXIMOWITSCH dagegen (α) D = — 47,47°.

Das kristallisierte und amorphe Serumalbumin zeigt in wässriger Lösung die gewöhnlichen Albuminreaktionen. Die Gerinnungstemperatur liegt in 1%iger Lösung des salzarmen Albumins etwa bei 50° C, steigt aber mit dem Kochsalzgehalte. Die salzhaltige Lösung des aus Serum ausgefällten Gemenges gerinnt gewöhnlich bei 70—85° C; die Gerinnungstemperatur hängt aber wesentlich von Salzgehalt und Reaktion ab. Eine möglichst salzfreie Lösung gerinnt aber weder beim Kochen noch nach Zusatz von Alkohol. Nach Zusatz von ein wenig Kochsalz gerinnt sie dagegen in beiden Fällen⁷.

Zur Darstellung des Serumalbumingemenges, also des Gesamtalbumins, entfernt man erst das Globulin durch Halbsättigung des Serums mit Ammoniumsulfat und fällt dann das Serumalbumin durch Sättigung mit dem Salze aus, löst die ausgepreßte Fällung in Wasser und entfernt das Salz durch Dialyse. Das kristallisierte Serumalbumin erhält man aus dem durch halbe Sättigung mit Ammoniumsulfat von Globulin befreiten Serum durch Zusatz von mehr Salz bis zur Trübung und weiteres Verfahren, wie in den Arbeiten von GÜRBER und MICHEL näher angegeben ist.

¹ Journ. of biol. Chem. 13. ² Bezüglich der Literatur über kristallisiertes Serumalbumin vgl. man SCHULZ, Die Kristallisation von Eiweißstoffen, Jena 1901; MAXIMOWITSCH, MALYS Jahresb. 31, S. 35 und E. MÖLLENHOFF, Zeitschr. f. Biol. 79. ³ HALLIBURTON, Journ. of Physiol. 5 u. 7; HOUARDY, Zentralbl. f. Physiol. 15, S. 665; OPPENHEIMER, Verh. d. physiol. Gesellsch. Berlin 1902. ⁴ MICHEL, Verh. d. phys.-med. Gesellsch. zu Würzburg 29, Nr. 3; K. STARKE, MALYS Jahresb. 11; K. MÖRNER l. c.; INAGAKI, Bioch. Zentralbl. 4, S. 515. ⁵ K. MÖRNER l. c.; LANGSTEIN, HOFMEISTERS Beiträge 1. ⁶ Zeitschr. f. physiol. Chem. 41. ⁷ Über die Beziehungen der Neutralsalze zur Hitzegerinnung vgl. man: J. STARKE, Sitz.-Ber. d. Gesellsch. f. Morphol. u. Physiol. in München 1897.

Durch Ansäuern mit Essigsäure oder Schwefelsäure¹ kann die Kristallisation wesentlich beschleunigt werden. Die Menge des Serumalbumins wird gewöhnlich als Differenz zwischen dem Gesamteiweiß und dem Globulin berechnet. Mehrere Methoden zur quantitativen Bestimmung der Globuline und Albumine im Blutserum auf refraktometrischem Wege hat man auch angegeben.

Übersicht der elementären Zusammensetzung der oben geschilderten und besprochenen Eiweißstoffe (aus Pferdeblut).

	C	H	N	S	O	
Fibrinogen	52,93	6,90	16,66	1,25	22,26	(HAMMARSTEN)
Fibrin	52,68	6,83	16,91	1,10	22,48	„
Fibringlobulin	52,70	6,98	16,06	—	—	„
Serumglobulin	52,71	7,01	15,85	1,11	22,32	„
Serumalbumin	53,08	7,1	15,93	1,9	21,86	(MICHEL).

In dem Blutserum sind von mehreren Forschern albumoseähnliche Substanzen gefunden worden, und NOLF² hat gezeigt, daß nach reichlicher Einführung von Albumosen in den Darm solche in das Blut übergehen. L. BORCHARDT³ hat ferner nachweisen können, daß nicht nur nach Einführung von Elastinalbumose per os, sondern auch nach Verfütterung von nicht überreichen Mengen Elastin bei Hunden eine Albumose, das Hemielastin, in das Blut übergeht und sogar mit dem Harne ausgeschieden werden kann. Inwieweit aber Albumosen unter gewöhnlichen Verhältnissen zu den normalen Blutbestandteilen gehören, ist Gegenstand sehr strittiger Ansichten. Die Schwierigkeit, diese Frage sicher zu entscheiden, liegt darin, daß bei der Enteiweißung einerseits kleine Mengen albumoseähnlicher Substanz aus anderen Proteinstoffen (namentlich aus dem Globin des Blutfarbstoffes) entstehen und andererseits umgekehrt von anderen Stoffen vielleicht mit ausgefällt werden können. Die Frage nach dem physiologischen Vorkommen von Albumosen im Blute bzw. im Plasma muß man also als eine noch offene lassen, wenn auch in neuerer Zeit einige Forscher für ein solches Vorkommen eingetreten sind⁴.

In naher Beziehung zu den „Albumosen“ steht vielleicht das schon oben genannte, von ZANETTI entdeckte und besonders von BYWATERS studierte Glykoprotein, „Seromukoid“, welches in siedendem Wasser löslich und von Alkohol fällbar ist. Das Seromukoid enthält nach BYWATERS⁵ 11,6% N, 1,8% S und liefert rund 25% Glukosamin. Seine Menge im Blute ist 0,2—0,9‰.

Das Blutserum.

Wie oben gesagt, ist das Blutserum die klare Flüssigkeit, welche aus dem Blutkuchen bei der Zusammenziehung desselben ausgepreßt wird. Von dem Plasma unterscheidet sich das Blutserum in mehreren Hinsichten, aber hauptsächlich durch die Abwesenheit von Fibrinogen und die Gegenwart von reichlichen Mengen von Fibrinferment. Im übrigen enthalten Blutserum und Blutplasma, qualitativ genommen, im wesentlichen dieselben Hauptbestandteile.

Das Blutserum ist eine klebrige Flüssigkeit, welche gegen Lackmus ein wenig stärker alkalisch als das Blutplasma reagiert; $p_H = 7,4-7,7$. Das spezifische Gewicht ist beim Menschen 1,020—1,032, im Mittel 1,028 und Δ als Mittel = 0,560°. Die Farbe ist oft stärker oder schwächer gelblich, beim Menschen blaßgelb mit einem Stiche ins Grünliche, beim Pferde oft bernsteingelb. Das Serum ist gewöhnlich klar; nach der Mahlzeit kann es jedoch, je nach dem Fettgehalte der Nahrung, opalisierend, trübe oder milchig weiß sein. Die Viskosität des normalen Menschenserums ist etwa 1,8—2,1 bei 38° C.

¹ Vgl. HOPKINS und PINKUS, Journ. of Physiol. 23; KRIEGER, Über Darstellung kristallinischer tierischer Eiweißstoffe, Inaug.-Dissert. Straßburg 1899. ² Bull. Acad. Roy. Belg. 1903 u. 1904. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 51 u. 57. ⁴ Man vgl. ABDERHALDEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 51 und Bioch. Zeitschr. 8 u. 10 und E. FREUND ebenda 7 u. 9, wo man auch die ältere Literatur findet. Unter neueren Arbeiten vgl. man: ERIK WOLFF (Ref. in Ber. d. ges. Physiol. 11 und CH. ACHARD und E. FEUILLÉ (Compt. r. soc. biol. 83). ⁵ Bioch. Zeitschrift 15.

Außer den Proteinstoffen ist im Blutplasma oder Blutserum eine große Anzahl von anderen Bestandteilen gefunden worden, die in dem Abschnitte des Gesamtblutes etwas ausführlicher besprochen werden sollen. Aus dem Grunde können nur die wichtigsten hier aufgezählt oder kurz erwähnt werden.

Fett kommt in etwas wechselnder Menge sowohl als Neutralfett wie als Fettsäuren resp. Seifen, selbst im nüchternen Zustande, vor, und die Menge ist nach Aufnahme von fettreicher Nahrung mehr oder weniger stark vermehrt. Zu den Lipoiden gehören ferner Phosphatide, die wenigstens zum Teil an Eiweiß gebunden sind, und Cholesterin, welches in dem Serum bzw. Plasma hauptsächlich als Cholesterinester vorkommt. Auch Glyzerin hat man im Serum gefunden (NICLOUX, TANGL und ST. WEISER)¹. Die nach Saponifikation sämtlicher Lipoide erhaltenen Fettsäuren bestehen nach BLOOR² beim Schwein, Ochsen, Schaf und Hund zu etwa 70% aus flüssigen Fettsäuren mit hoher Jodzahl, Minimum 118 (beim Schaf) und Maximum 159 (beim Hunde). Diese Fettsäuren sollen zum großen Teil an Cholesterin gebunden sein. Das Unverseifbare (fast nur Cholesterin) betrug 33—43% von den Gesamtlipoiden.

Zucker ist als physiologischer Bestandteil im Plasma und Serum vorhanden, und nach den Untersuchungen von vielen Forschern ist dieser Zucker Glukose. Im Blutserum wie in Transsudaten und Exsudaten hat ferner STRAUSS Fruktose nachweisen können. Dagegen ist die Frage nach dem Vorkommen von anderen Zuckern im Blutserum, wie Isomaltose (PAVY und SIAU) und Pentose (LÉPINE und BOULUD), noch eine offene. Daß wenigstens ein bedeutender Teil des Zuckers durch Dialyse aus dem Blute entfernt werden kann und also wahrscheinlich in frei gelöstem Zustande darin sich vorfindet, haben ASHER und ROSENFELD und in noch mehr überzeugender Weise MICHAELIS und RONA³ gezeigt. Diese Beobachtung schließt aber nicht die Möglichkeit aus, daß ein anderer Teil von Eiweiß gebunden ist. Nach S. RUSZNYÁK und G. HETÉNYI⁴ soll ein kleiner Teil des Zuckers in kolloidaler Bindungsform vorkommen. Eine fortgesetzte Prüfung dieser Frage ist jedoch erwünscht. Außer dem Zucker enthält das Serum (bzw. das Blut) auch andere reduzierende Stoffe, welche die sog. Restreduktion bedingen. Zu der Frage von diesen Stoffen wie auch von dem sog. virtuellen Zucker, der Glykolyse und der Menge des Zuckers im Serum bzw. Blute wollen wir später zurückkommen. Dasselbe gilt auch von den gepaarten Glukuronsäuren.

Enzyme. Das Blutplasma und das Serum, wie auch die Lymphe, enthalten Enzyme verschiedener Art. Unter den am meisten studierten Enzymen mögen hier die folgenden erwähnt werden, nämlich sowohl Diastase, welche Stärke und Glykogen in Maltose, bzw. Isomaltose überführt, wie auch Maltase, welche jedoch vielleicht nicht bei allen Säugetieren vorkommt⁵. Die Diastase, deren Menge im Blute verschiedener Tiere eine sehr wechselnde ist, scheint wenigstens zu großem Teil von der Pankreasdrüse zu stammen, sie kann aber auch von anderen Organen und nach HABERLANDT⁶ auch von den Leukozyten herrühren. Im Serum hat man auch Lipase oder Esterase nachgewiesen. Das Vorkommen von Lipasen, welche sowohl Mono- wie Tributyrin und Triglyzeride anderer flüchtigen Fettsäuren spalten, kann nicht bezweifelt werden.

Zu den im Serum gefundenen proteolytischen Enzymen gehören angeblich Pepsin, ferner nach HEDIN⁷ sowohl primäre wie sekundäre Proteasen, welche von den verschiedenen Eiweißfraktionen in ungleichem Grade mit niedrigerissen werden, weiter die von ABDERHALDEN⁸ und Mitarbeitern studierten polypeptid-

¹ NICLOUX, Compt. rend. soc. biol. 55; TANGL und WEISER, PFLÜGERS Arch. 115.

² Journ. of biol. Chem. 56 u. 59. ³ STRAUSS, Fortschr. d. Med. 1902. PAVY und SIAU, Journ. of Physiol. 26; LÉPINE et BOULUD, Compt. rend. 133, 135, 136 u. 143; ROSENFELD, Zentralbl. f. Physiol. 19, S. 449. ASHER, Bioch. Zeitschr. 3; MICHAELIS und RONA ebenda 14.

⁴ Ebenda 113 u. 121. ⁵ Vgl. A. COMPTON, Bioch. Journ. 15 u. 17. ⁶ PFLÜGERS Arch. 132.

⁷ Zeitschr. f. physiol. Chem. 104. ⁸ Ebenda 51, 53, 55.

spaltenden Enzyme, und ferner Chymosin und Nuklease. Außer den nun genannten Enzymen, dem Thrombin und dem später zu erwähnenden glykolytischen Enzyme hat man in Blut oder Blutserum auch Oxydase, Peroxydase und Katalase gefunden. Das Serum enthält außerdem Antienzyme und jedenfalls die Enzymwirkungen hemmende Stoffe. Es ist nicht nötig auf diese Stoffe, welche in anderen Kapiteln abgehandelt werden, hier des näheren einzugehen, und dasselbe gilt von den vielen, noch nicht chemisch charakterisierbaren Stoffen, die man Toxine und Antitoxine, Immunkörper, Alexine, Hämolysine, Zytotoxine usw. genannt hat und die schon in Kapitel 1 besprochen worden sind. Diese Enzyme, Antienzyme und übrigen, oben aufgezählten Stoffe werden im allgemeinen mit dem Globulin und mehr selten mit dem Albumin ausgefällt, verhalten sich aber insoferne verschieden, als einige von der Euglobulin-, andere von der Pseudoglobulinfraktion mit niedrigerissen werden.

Reststickstoffsubstanzen. Die nicht eiweißartigen, stickstoffhaltigen Bestandteile des Serums sind in neuerer Zeit Gegenstand zahlreicher und eingehender Untersuchungen von einer großen Anzahl von Forschern gewesen. Diese Substanzen repräsentieren den sog. Reststickstoff, d. h. denjenigen Stickstoff, welcher nach vollständiger Entfernung der koagulablen Proteinstoffe noch in der filtrierten Lösung zurückbleibt. Als Repräsentanten des Reststickstoffes sind viele schon längst bekannte Serumbestandteile, in erster Linie der Harnstoff zu nennen. Hierher gehören ferner Kreatin, Kreatinin, Harnsäure, Purinbasen, Allantoin, Karbaminsäure, Ammoniak, Hippursäure und Indikan. Über das Vorkommen von Aminosäuren liegen mehrere ältere Untersuchungen vor, welche ein solches Vorkommen sehr wahrscheinlich machten, und es gelang auch BINGEL¹, das Vorhandensein von Glykokoll im normalen Rinderblute beweisen zu können. Den entscheidenden Beweis für das Vorkommen von Aminosäuren in Blut und Blutserum unter physiologischen Verhältnissen hat indessen ABDERHALDEN² geliefert. Durch Verarbeitung von großen Mengen Blut oder Serum in verschiedener Weise, auch durch Dialyse, gelang es ihm nämlich, sämtliche als Bausteine des Eiweißes bekannten Aminosäuren aus dem Blute zu gewinnen. Die obengenannten, den Reststickstoff repräsentierenden Stoffe und deren Mengenverhältnisse sollen in dem Abschnitte Gesamtblut weiter besprochen werden.

Die Farbstoffe des Blutserums sind verschiedener Art. Im Pferdeblutserum kommt neben anderem Farbstoff oft, wie HAMMARSTEN als erster zeigte, Bilirubin vor, welches nach A. RANC sogar der einzige Farbstoff des Serums bei diesem Tiere sein soll. Derselbe Farbstoff kommt, wenn auch in nur geringer Menge, bisweilen im Serum von anderen Tieren und auch von Menschen, nach BIFFI und GALLI³ und anderen besonders reichlich im Blute von Neugeborenen, vor. Nach HYMANS v. D. BERGH ist er ein regelmäßiger Bestandteil des Menschenblutplasmas und kann in demselben unter pathologischen Verhältnissen in zwei verschiedenen Formen auftreten (vgl. Kapitel 8, Bilirubin, Diazoreaktion). Urobilin ist nach AUCHÉ, ROTH und HERZFELD kein physiologischer Serumfarbstoff. Urobilinogen soll nach HILDEBRANDT⁴ in seltenen Fällen vorkommen können, und beim Stehen des Blutes kann in solchen Fällen Urobilin aus ihm entstehen. Der gelbe Farbstoff des Serums gehört sonst der Gruppe der Luteine an, welche oft auch Lipochrome oder Fettfarbstoffe genannt werden. Dieser gelbe Farbstoff

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 57. ² Ebenda 88. ³ HAMMARSTEN, MALYS Jahresb. 8 (1878); RANC, Compt. rend. soc. biol. 62; L. S. HANNEMA, MALYS Jahresb. 45; BIFFI und GALLI, Journ. de Physiol. et Pathol. 9 (1907). ⁴ AUCHÉ, Compt. rend. soc. biol. 67; O. ROTH und E. HERZFELD, Deutsch. med. Wochenschr. 37; W. HILDEBRANDT, Münch. med. Wochenschr. 57.

stammt wenigstens bei Pflanzenfressern, aber auch beim Menschen, hauptsächlich von der Nahrung her und besteht aus wechselnden Mengen Karotin und Xanthophyll.

Die Mineralstoffe sind im Serum und im Blutplasma qualitativ, aber nicht quantitativ, dieselben. Ein Teil des Kalziums, des Magnesiums und der Phosphorsäure wird nämlich bei der Gerinnung mit dem Faserstoffe ausgeschieden. Mittelst Dialyse können im Serum Chlornatrium, welches die Hauptmasse oder 60—70% sämtlicher Mineralstoffe des Serums ausmacht, ferner Kalksalze, Natriumkarbonat nebst Spuren von Schwefelsäure, Phosphorsäure und Kalium direkt nachgewiesen werden¹. Im Serum hat man auch bisweilen Spuren von Kieselsäure, Fluor, Kupfer, Zink, Eisen und Mangan gefunden. Wie in den tierischen Flüssigkeiten überhaupt, sind im Blutserum Chlor und Natrium vorherrschend gegenüber der Phosphorsäure und dem Kalium (dessen Vorkommen im Serum sogar früher angezweifelt worden ist). Die in der Asche gefundenen Säuren sind zur Sättigung sämtlicher darin gefundenen Basen nicht hinreichend, ein Verhalten, welches zeigt, daß ein Teil der letzteren an organische Substanzen, hauptsächlich Eiweiß, gebunden ist. Dies stimmt auch damit überein, daß die Hauptmasse des titrierbaren Alkalis nicht als diffusible Alkaliverbindungen, Karbonate und Phosphate, sondern als nicht diffusible Verbindungen, Eiweißalkaliverbindungen, im Serum enthalten ist. Im Pferdeblutserum waren nach HAMBURGER von dem Alkali 37% diffusibel und 63% nicht diffusibel. Auch von dem Kalzium sind nach RONA und TAKAHASHI² 25—30% nicht diffusibel, wahrscheinlich an Eiweiß gebunden.

Zu den Mineralbestandteilen des Plasmas oder Blutserums werden auch gerechnet das Jod, welches ein regelmäßiger Bestandteil des Serums sein dürfte (GLEY und BOURCET), und das Arsen, welches nicht im Blute im allgemeinen, sondern nur im Menschenblute gefunden worden ist (GAUTIER, BOURCET)³. Das Jod soll im Menstrualblute in größerer Menge als in anderem Blut vorkommen und es kommt übrigens im Blutserum nicht als Salz, sondern in organischer Verbindung vor (BOURCET).

Die Gase des Blutserums, welche hauptsächlich aus Kohlensäure mit nur wenig Stickstoff und Sauerstoff bestehen, sollen bei Besprechung der Blutgase abgehandelt werden.

Analysen von Blutplasmen liegen nur in geringer Anzahl vor. Als Beispiele werden hier die für Pferdeblutplasma gefundenen Werte angegeben. Die Analyse Nr. 1 ist von HOPPE-SEYLER ausgeführt worden⁴. Nr. 2 enthält die Mittelzahlen von drei von HAMMARSTEN herrührenden Analysen. Die Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile Plasma.

	Nr. 1	Nr. 2
Wasser	908,4	917,6
Feste Stoffe	91,6	82,4
Gesamteiweiß	77,6	69,5
Fibrin	10,1	6,5
Globulin	—	38,4
Serumalbumin	—	24,6
Fett	1,2	} 12,9
Extraktivstoffe	4,0	
Lösliche Salze	6,4	
Unlösliche Salze	1,7	

¹ Vgl. GÜRBER, Verhandl. d. phys.-med. Gesellsch. zu Würzburg 23. ² HAMBURGER, Eine neue Methode usw. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1898; P. RONA und D. TAKAHASHI, Bioch. Zeitschr. 31. ³ GLEY et BOURCET, Compt. Rend. 130; BOURCET ebenda 131; GAUTIER ebenda 131. ⁴ Zitiert nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl. S. 346.

LEWINSKY¹ hat Bestimmungen des Gesamteiweißes und der verschiedenen Eiweißstoffe im Blutplasma von Menschen und Tieren ausgeführt und dabei folgende Mittelzahlen für 1000 ccm erhalten.

	Gesamteiweiß	Albumin	Globulin	Fibrinogen
Mensch	72,6	40,1	28,3	4,2
Hund	60,3	31,7	22,6	6,0
Schaf.	72,9	38,3	30,0	4,6
Pferd	80,4	28,0	47,9	4,5
Schwein	80,5	44,2	29,8	6,5

Ausführliche Analysen des Blutserums von mehreren Haussäugetieren hat ABDERHALDEN ausgeführt. Aus diesen Analysen, wie aus den von HAMMARSTEN am Serum von Menschen, Pferd und Rind ausgeführten geht hervor, daß der Gehalt an festen Stoffen gewöhnlich um 70—97⁰/₁₀₀ schwankt. Die Hauptmasse der festen Stoffe besteht aus Eiweiß, etwa 55—84⁰/₁₀₀. Beim Huhn fand HAMMARSTEN viel niedrigere Werte, nämlich 54⁰/₁₀₀ feste Stoffe mit nur 39,5⁰/₁₀₀ Eiweiß, und beim Frosch fand HALLIBURTON nur 25,4⁰/₁₀₀ Eiweiß. Die Relation zwischen Globulin und Serumalbumin ist, wie die Analysen von HAMMARSTEN, HALLIBURTON und RUBBRECHT² gezeigt haben, bei verschiedenen Tieren eine sehr verschiedene, kann aber auch bedeutend bei derselben Tierart schwanken. Beim Menschen fand HAMMARSTEN mehr Serumalbumin als Globulin und die Relation Serumglobulin: Serumalbumin war gleich 1:1,5. LEWINSKY fand ebenfalls die Relation beim Menschen größer als 1 und zwar 1:1,39—2,13. Weitere Untersuchungen über den Gehalt der Blutseren verschiedener Tiere an Gesamteiweiß, Globulin, Albumin und Nichteiweiß hat unter anderen R. M. JEWETT³ mitgeteilt.

Beim Hungern scheint, wie BURCKHARDT als erster fand und spätere Forscher bestätigt haben, die Menge der Globuline im Verhältnis zum Albumin beim Hunde, und nach ROBERTSON auch bei der Ratte, vermehrt zu werden. Beim Pferd, Ochsen und Kaninchen soll umgekehrt nach ROBERTSON⁴ die Menge der Albumine im Verhältnis zu den Globulinen im Hunger zunehmen. Eine Änderung der Relation mit Verminderung des Albumins und Zunahme des Globulins soll ferner bei Tieren vorkommen, welche durch Impfung mit pathogenen Mikroorganismen teils krank gemacht und teils immunisiert worden sind (LANGSTEIN und MAYER⁵ u. a.). Der Gesamteiweißgehalt stieg hierbei fast in allen Fällen. Einige Umstände, welche auf den Gehalt des Plasmas an Fibrinogen einwirken, sind schon in dem Vorigen (S. 200) erwähnt worden.

Die Menge der Mineralstoffe im Serum ist von mehreren Forschern bestimmt worden. Aus den Analysen ergibt sich, daß zwischen dem Serum von Menschen und höheren Tieren eine recht große Übereinstimmung besteht. Um dies zu beleuchten, werden die von C. SCHMIDT⁶ an (1) Menschenblutserum und die von BUNGE und ABDERHALDEN (2) für Serum von Rind, Stier, Schaf, Ziege, Schwein, Kaninchen, Hund und Katze gefundenen Zahlen hier mitgeteilt. Sämtliche Zahlen beziehen sich auf 1000 Gewichtsteile Serum.

	1	2
K ₂ O	0,387—0,401	0,225—0,270
Na ₂ O	4,290—4,290	4,251—4,442
Cl	3,565—3,659	3,627—4,170
CaO	0,155—0,155	0,119—0,131
MgO	0,101	0,040—0,046
P ₂ O ₅ (anorg.) .		0,052—0,085

¹ PFLÜGERS Arch. 100. ² ABDERHALDEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25; HAMMARSTEN, PFLÜGERS Arch. 17; HALLIBURTON, Journ. of Physiol. 7; RUBBRECHT, Travaux du laboratoire de l'institut de physiologie de Liège 5, 1896. ³ Journ. of biol. Chem. 25. ⁴ BURCKHARDT, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 16; GITHENS, HOFMEISTERS Beiträge 5; vgl. auch MORAWITZ ebenda 7 und INAGAKI, Zeitschr. f. Biol. 49; ROBERTSON, Journ. of biol. Chem. 13. ⁵ HOFMEISTERS Beiträge 5. ⁶ Zit. nach HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. 1881, S. 439.

A. MACALLUM¹ hat die Menge der Mineralstoffe in dem Serum einiger kaltblütigen Tiere (Fische, Haifische, Hummer u. a.) bestimmt. Der Gehalt des Serums an Natrium und Chlor war bei diesen, im Meerwasser lebenden Tieren bedeutend größer als bei warmblütigen Tieren.

Zu den Aschenanalysen nicht nur von Blutserum, sondern von eiweißhaltigen Flüssigkeiten überhaupt und Organen ist zu bemerken, daß einerseits gewisse Stoffe, wie Kohlensäure und Chlor, bei dem Einäschern entweichen und andererseits Stoffe, wie Schwefel- und Phosphorsäure, aus schwefel- und phosphorhaltigen organischen Substanzen entstehen können, was zu fehlerhaften Schlüssen Veranlassung geben kann.

II. Die Formelemente des Blutes.

Die roten Blutkörperchen.

Bei Menschen und Säugetieren (mit Ausnahme des Lamas, Kamels und deren Verwandten, bei welchen sie eine mehr oder weniger elliptische Form haben), sind die voll entwickelten Blutkörperchen nach der gewöhnlichsten Auffassung runde, bikonkave Scheiben ohne einen Kern. Bei den Vögeln, Amphibien und Fischen (mit Ausnahme von den Zyklostomen) sind sie dagegen mehr oder weniger elliptisch, im allgemeinen kernführend. Die Größe ist bei verschiedenen Tieren wechselnd. Beim Menschen haben sie einen Durchmesser von im Mittel 7—8 μ ($\mu = 0,001$ mm) und eine größte Dicke von 1,9 μ . Die Anzahl der roten Blutkörperchen ist im Blute verschiedener Tierarten wesentlich verschieden. Beim Menschen kommen gewöhnlich in je 1 ccm beim Manne etwas mehr als 5 und beim Weibe 4—4,5 Millionen vor.

Senkungsgeschwindigkeit. Das spez. Gewicht der Blutkörperchen ist größer als das des Plasmas, und infolge hiervon senken sie sich im gelassenen Blute. Dieses Senken geschieht mit ungleicher Geschwindigkeit in verschiedenen Blutarten, und im Pferdeblut senken sie sich verhältnismäßig rasch. Nach R. FÄHRÄUS², welcher für die Senkungsgeschwindigkeit den Ausdruck Suspensionsstabilität eingeführt hat — wobei langsame Senkung eine erhöhte und raschere Senkung eine verminderte Stabilität bezeichnet —, ist die Stabilität eine verschiedene nicht nur bei verschiedenen Tierarten, sondern auch bei verschiedenen Individuen derselben Art, wie auch unter verschiedenen Verhältnissen. Beim Menschen ist nach ihm die Stabilität größer bei Neugeborenen als bei Erwachsenen; sie ist vermindert in einer großen Anzahl von Krankheiten, und besonders bei Schwangeren fand er sie stark herabgesetzt.

Über die wechselnde Senkungsgeschwindigkeit und ihre Ursachen haben dann in neuerer Zeit, außer FÄHRÄUS, mehrere Forscher Untersuchungen ausgeführt. Als wichtigste Ursache einer verminderten Stabilität, resp. vermehrten Senkungsgeschwindigkeit nimmt man wohl allgemein eine vermehrte Agglutinationsfähigkeit der Blutkörperchen an, die ihrerseits von den Globulinen, besonders dem Fibrinogen (nach E. WÖHLISCH³ aus diesem gebildeten Fibrin) des Plasmas bedingt sein soll. Das Serumalbumin soll von untergeordneter Bedeutung sein. Wie die Globuline wirken, ist allerdings noch etwas strittig; in Übereinstimmung mit der HÖBERSCHEN Schule haben einige eine elektrische Entladung der Blutkörperchen durch adsorbiertes Plasmaeiweiß angenommen. Nach den Untersuchungen von ABDERHALDEN⁴ dürften aber auch die Blutkörperchen selbst in ihrer Wechselbeziehung zu dem Plasma von entscheidender Bedeutung für die Senkungsverhältnisse sein, und nach ihm scheint es, als hätten nicht alle Erythrozyten in demselben Blute dieselbe Senkungsgeschwindigkeit. Von be-

¹ Proc. Roy. Soc. Ser. B 82. ² Acta medica Scandinav. 55, I, 1921 und Bioch. Zeitschr. 89. ³ Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 40, wo man auch die HÖBERSCHE Lehre und die Literatur findet. ⁴ PFLÜGERS Arch. 193.

sonderem Interesse ist auch der von H. KÜRZEN¹ gefundene Antagonismus zwischen Cholesterin und Lezithin, indem das erstere die Senkungsgeschwindigkeit steigern, das Lezithin (die Phosphatide?) dagegen vermindern soll.

In dem entleerten Blute lagern sich bisweilen die Erythrozyten mit den Oberflächen aneinander und können dabei geldrollenähnliche Bildungen darstellen. Nach FR. SCHWYZER² rührt es von einer Entladung der mit OH-Ionen beladenen Körperchen her, welche dabei zufolge von Oberflächenkräften möglichst dicht aneinander sich lagern, analog der Ausflockung von Kolloiden bei Entladung.

Struktur der Erythrozyten. Die Blutkörperchen bestehen im wesentlichen aus zwei Hauptbestandteilen, nämlich dem Stroma und dem intraglobulären Inhalte, dessen Hauptbestandteil das Hämoglobin ist. Nach Entfernung des Hämoglobins und der übrigen wasserlöslichen Bestandteile erhält man nämlich immer einen in Wasser nicht löslichen Rest, den man als Stroma bezeichnet hat. Bezüglich der Struktur der Erythrozyten liegen jedoch die Verhältnisse noch nicht ganz klar. Daß jedes Blutkörperchen von einer Membran oder jedenfalls einer äußeren besonderen Begrenzungsschicht umgeben ist, wird allgemein angenommen, und diese Membran oder Begrenzungsschicht soll reich an Lipoiden sein. Nach einer allgemein angenommenen Ansicht, für die in letzterer Zeit namentlich R. EGE³ eingetreten ist, soll die semipermeable Membran eine wässrige Lösung von hauptsächlich Hämoglobin einschließen und das Blutkörperchen mit einer PFEFFERSchen Zelle vergleichbar sein. HAMBURGER⁴ betrachtete dagegen das Blutkörperchen als aus einem Protoplasmanetz bestehend, in dessen Maschen eine flüssige oder halbflüssige, zum allergrößten Teil aus Hämoglobin bestehende Masse sich vorfindet. Auch in diesem Falle muß man eine äußere Begrenzungsschicht annehmen.

Isotonie und Hämolyse. Die roten Blutkörperchen behalten unverändert ihr Volumen in einer Salzlösung, welche denselben osmotischen Druck wie das Serum desselben Blutes hat, wenn sie auch in einer solchen Lösung ihre Form etwas verändern, der Kugelform mehr zustreben und auch eine chemische Veränderung durch Abgabe von Stoffen erfahren können. Eine solche Salzlösung ist mit dem Blutserum isotonisch und ihre Konzentration ist (für eine Kochsalzlösung) für Menschen- und Säugetierblut rund $9\frac{0}{100}$ NaCl. An Lösungen größerer Konzentration, hypertonische Lösungen, geben die Blutkörperchen Wasser ab, bis das osmotische Gleichgewicht hergestellt wird, sie schrumpfen und ihr Volumen wird also kleiner. In Lösungen von geringerer Konzentration, sog. hypotonischen Lösungen, quellen sie umgekehrt unter Aufnahme von Wasser, und diese Quellung kann, wie beim Verdünnen des Blutes mit Wasser, so weit gehen, daß das Hämoglobin von dem Stroma sich trennt und in die wässrige Lösung übergeht. Diesen Vorgang nennt man Hämolyse (vgl. Kapitel 1).

Die Resistenz verschiedener Erythrozyten gegen die hämolytische Wirkung hypotonischer Salzlösungen ist eine verschiedene. Beim Menschen liegt die Minimalresistenz, d. h. das erste Auftreten einer Hämolyse bei den am wenigsten resistenten Blutkörperchen, bei $0,50\frac{0}{100}$ NaCl, und die Maximalresistenz, d. h. Hämolyse sämtlicher Körperchen, bei $0,36\frac{0}{100}$ NaCl (H. J. HAMBURGER)⁵ Das Lezithin setzt die Resistenz herab und die neugebildeten jungen Blutkörperchen, die weniger Plasmalipoide enthalten, sind resistenter als die älteren. Durch Wegwaschen der Plasmalipoide mittelst passender Salzlösung wird die Resistenz vermehrt.

Eine Hämolyse kann auch durch abwechselndes Gefrierenlassen und Wiederauftauen des Blutes wie auch durch Einwirkung verschiedener chemischen Substanzen zustande kommen. Solche Stoffe sind Äther, Chloroform, Alkalien,

¹ PFLÜGERS Arch. 185. ² Bioch. Zeitschr. 60. ³ Ebenda 130. ⁴ Osmotischer Druck und Ionenlehre I, 1902. ⁵ Bioch. Zeitschr. 129, wo man auch Literaturangaben findet.

Gallensäuren, Fettsäuren, namentlich ungesättigte, Phosphatide, Solanin, Saponin und die sehr stark hämolytisch wirkenden Saponinsubstanzen überhaupt, ferner Stoffwechselprodukte von Bakterien, höheren Pflanzen und Tieren (Schlangen, Kröten, Bienen, Spinnen u. a.) und auch im Blutserum normal vorkommende oder immunisatorisch erzeugte Stoffe.

Wenn das Hämoglobin durch hinreichend starke Verdünnung mit Wasser von dem sog. Stroma getrennt worden ist, kann das letztere bei Durchleitung von Kohlensäure, bei vorsichtigem Zusatz von Säure, sauren Salzen, Jodtinktur oder einigen anderen Stoffen verdichtet werden und nimmt dann in mehreren Fällen die Form des Blutkörperchens wieder an. Diesen Rest, die sog. Schatten oder Stromata der Blutkörperchen, welcher auch direkt im verdünnten Blute mit Methylviolett gefärbt und sichtbar gemacht werden kann, hat man behufs chemischer Untersuchung zu isolieren versucht. In dem Folgenden soll auch unter dem Namen Stroma nur dieser, nach Entfernung des Hämoglobins und anderer wasserlöslichen Stoffe zurückbleibende Rest verstanden sein.

Zur Isolierung der Stromata der Blutkörperchen werden sie zuerst mit Chlornatriumlösung von 9⁰/₀₀ und wiederholtem Zentrifugieren von Serum vollständig befreit. Die so gereinigten Blutkörperchen werden nach WOOLDRIDGE mit dem fünf- bis sechsfachen Volumen Wasser gemischt und dann ein wenig Äther zugesetzt, bis anscheinend vollständige Lösung eingetreten ist. Die Leukozyten setzen sich allmählich zum Boden, was durch Zentrifugieren beschleunigt werden kann, und die von ihnen getrennte Flüssigkeit wird dann sehr vorsichtig mit einer 1⁰/₀igen Lösung von KHSO₄ versetzt, bis sie etwa so dickflüssig wie das ursprüngliche Blut wird. Die ausgeschiedenen Stromata werden auf Filtrum gesammelt und rasch ausgewaschen.

PASCUCCI¹ versetzt dagegen den Blutkörperchenbrei mit 15–20 Vol. einer $\frac{1}{5}$ -gesättigten Ammoniumsulfatlösung, läßt die Blutscheiben sich absetzen, hebert die Flüssigkeit ab, zentrifugiert anhaltend, läßt den Bodensatz — auf flachen Porzellantassen ausgebreitet — bei Zimmertemperatur rasch eintrocknen und wäscht dann mit Wasser, bis der Blutfarbstoff und die übrigen löslichen Stoffe ausgelöst worden sind.

Als Bestandteile des Stromas fand WOOLDRIDGE Lezithin (Phosphatide), Cholesterin, Nukleoalbumin und ein Globulin, welches von HALLIBURTON als Zellglobulin bezeichnet wurde und nach ihm ein Nukleoprotein ist. Sonst konnten aber von HALLIBURTON und FRIEND keine Nukleinsubstanzen, ebensowenig wie Serumalbumin und Albumosen, nachgewiesen werden. Nach PASCUCCI bestehen die Stromata (aus Pferdeblut) zu $\frac{1}{3}$ aus Cholesterin und Lezithin (neben ein wenig Zerebrosid) und zu $\frac{2}{3}$ aus Proteinsubstanzen und Mineralstoffen. Die kernhaltigen roten Blutkörperchen der Vögel enthalten nach PLÓSZ und HOPPE-SEYLER² einen in Kochsalzlösung von 10⁰/₀ zu einer schleimigen Masse aufquellenden Eiweißkörper (Nukleoprotein?), welcher der in den lymphoiden Zellen vorkommenden hyalinen Substanz (hyaline Substanz von ROVIDA) nahe verwandt zu sein scheint. In der mit Alkohol erschöpften Kernmasse der Hühnerblutkörperchen fand ACKERMANN 3,93⁰/₀ Phosphor und 17,2⁰/₀ Stickstoff, aus welchen Werten er einen Gehalt von 42,10⁰/₀ Nukleinsäure und 57,82⁰/₀ Histon berechnete. PIETTRE und VILA³ fanden in der Stromasubstanz — als aschefrei berechnet — 0,3⁰/₀ Phosphor beim Pferde und 2,3 bis 2,6⁰/₀ bei Vögeln (Ente und Huhn). Den Gehalt an Stickstoff fanden sie gleich 11,7 bzw. 13,21⁰/₀ bei Pferd und Hund. Die kernfreien, roten Blutkörperchen sind im allgemeinen sehr arm an Proteinstoffen und reich an Hämoglobin; die kernhaltigen sind reicher an Proteinstoffen und ärmer an Hämoglobin als die kernfreien. Zu den Bestandteilen des Stromas sollen auch gehören: reduzierende

¹ HOFMEISTERS Beiträge 6. ² WOOLDRIDGE, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1881, S. 387; HALLIBURTON und FRIEND, Journ. of Physiol. 10; HALLIBURTON ebenda 18; PLÓSZ, HOPPE-SEYLER, Med. chem. Untersuchungen S. 510. ³ ACKERMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 43; PIETTRE und VILA, Compt. rend. 143.

Stoffe, bei einigen Tieren Zucker, wahrscheinlich auch gepaarte Glukuronsäuren, und mehrere Enzyme, darunter Lipase, Katalase und die von **ABDERHALDEN** und Mitarbeitern¹ studierten peptolytischen Enzyme. Inwieweit die im Blute gefundenen Enzyme der Blutflüssigkeit oder den verschiedenen Arten von Formelementen angehören, ist jedoch in vielen Fällen schwer zu entscheiden.

Agglutination. Gallertartige, dem Aussehen nach fibrinähnliche Eiweißstoffe können unter Umständen aus den roten Blutkörperchen erhalten werden. Derartige fibrinähnliche Massen hat man beobachtet nach Gefrierenlassen und Wiederauftauen des Blutkörperchensedimentes, nach starken Entladungen einer Leydenerflasche durch das Blut, beim Auflösen der Blutkörperchen einer Tierart in dem Serum einer anderen (**LANDOIS**, „Stromafibrin“), d. h. also bei der sog. Hämagglutination, bei welcher eine Verklumpfung der roten Blutkörperchen zu Haufen geschieht. Diese Agglutination kann durch Stoffe ähnlicher Art wie die Hämolyse und also durch sowohl normale wie auf immunisatorischem Wege erzeugte Serumbestandteile zustande gebracht werden. Daß es hier um eine auf Kosten des Stromas stattfindende Fibrinbildung sich handeln würde, ist weder bewiesen noch wahrscheinlich. Nur in den roten Blutkörperchen des Froschblutes scheint ein Gehalt an Fibrinogen nachgewiesen zu sein (**ALEX. SCHMIDT** und **SEMMER**)².

In naher Beziehung zu dem anatomischen und chemischen Bau der Erythrozyten steht die für den Stoffwechsel im Blute wichtige Frage von der Permeabilität und den osmotischen Verhältnissen derselben. Bezüglich dieser Frage wird auf das Kapitel I hingewiesen.

Die Mineralstoffe und Extraktivstoffe der roten Blutkörperchen sollen im Zusammenhange mit der quantitativen Zusammensetzung der letzteren abgehandelt werden.

Der in größter Menge vorkommende Bestandteil der Blutkörperchen ist der rote Farbstoff Hämoglobin.

Blutfarbstoffe.

In den roten Blutkörperchen kommt, wie **HOPPE-SEYLER** annahm, der Farbstoff nicht frei, sondern an eine andere Substanz gebunden vor. Der kristallisierende Farbstoff, das Hämoglobin, bzw. Oxyhämoglobin, welcher aus dem Blute isoliert werden kann, ist nach ihm als ein Spaltungsprodukt dieser Verbindung aufzufassen, welches in mehreren Hinsichten anders als die fragliche Verbindung selbst sich verhält. So ist z. B. die letztere in Wasser unlöslich und nicht kristallisierbar. Sie wirkt stark zersetzend auf Hydroperoxyd, ohne dabei selbst oxydiert zu werden; sie zeigt einigen chemischen Reagenzien (wie Kaliumferri-zyanid) gegenüber eine größere Resistenz als der freie Farbstoff und endlich soll sie wesentlich leichter als dieser an das Vakuum ihren locker gebundenen Sauerstoff abgeben. Zum Unterschiede von den Spaltungsprodukten, dem Hämoglobin und dem Oxyhämoglobin, nannte **HOPPE-SEYLER** die Blutfarbstoffverbindung der venösen Blutkörperchen Phlebin und die der arteriellen Arterin. Auch andere Forscher wie **H. U. KOBERT** und **BOHR**³, welcher letzterer den Farbstoff in den Blutkörperchen Hämochrom nannte, waren einer ähnlichen Ansicht. Da indessen eine solche Verbindung des Blutfarbstoffes mit einem anderen Stoffe, wie z. B. dem Lezithin, wenn sie überhaupt existiert, nicht näher studiert worden ist, beziehen sich die folgenden Angaben nur auf den freien Farbstoff, das Hämoglobin.

Die Farbe des Blutes rührt teils von Hämoglobin und teils von der molekularen Verbindung desselben mit Sauerstoff, dem Oxyhämoglobin, her. In dem Erstickungsblute findet sich fast ausschließlich Hämoglobin, im arteriellen Blute unverhältnismäßig überwiegend Oxyhämoglobin und in dem venösen Blute ein

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 51, 53 u. 55. ² **LANDOIS**, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1874, S. 421; **SCHMIDT**, **PFLÜGERS** Arch. 11, S. 550—559. ³ **HOPPE-SEYLER**, Zeitschr. f. physiol. Chem. 13, S. 479; **H. U. KOBERT**, Das Wirbeltierblut in mikro-kristallogr. Hinsicht, Stuttgart 1901; **BOHR**, Zentralbl. f. Physiol. 17, S. 688.

Gemenge der genannten Farbstoffe. Blutfarbstoff findet sich außerdem in querstreiften wie auch in einigen glatten Muskeln und endlich auch in Lösung bei verschiedenen Evertibraten, wenn auch dieser Farbstoff nicht ganz identisch mit dem der höheren Tiere sein dürfte. Die Menge des Hämoglobins im Menschenblute kann zwar unter verschiedenen Verhältnissen etwas schwanken, beträgt aber im Mittel etwa 14% oder, auf 1 kg Körpergewicht berechnet, 8,5 g.

Das Hämoglobin gehört zu der Gruppe der Proteide und als nächste Spaltungsprodukte liefert es, nebst sehr kleinen Mengen von flüchtigen fetten Säuren und anderen Stoffen, hauptsächlich Eiweiß, Globin, und einen eisenhaltigen Farbstoff, Hämochromogen, von einigen auch Hämochrom genannt (gegen 4%), welches bei Gegenwart von Sauerstoff leicht zu Hämatin oxydiert wird.

Schon durch ältere Arbeiten von SCHUNCK und MARCHLEWSKI war die nahe Verwandtschaft zwischen Chlorophyll und Blutfarbstoff im höchsten Grade wahrscheinlich gemacht worden. Durch fortgesetzte Untersuchungen von NENCKI, aber besonders von MARCHLEWSKI und Mitarbeitern wurden dann schwerwiegende Beweise hierfür geliefert, und endlich ist durch die Untersuchungen von WILLSTÄTTER¹ (s. unten Hämin) die interessante Tatsache, daß man aus Blutfarbstoff und Chlorophyll dieselbe Stammsubstanz (Ätioporphyrin) darstellen kann, entdeckt worden.

Zusammensetzung. Das aus verschiedenen Blutarten dargestellte Hämoglobin hat nicht ganz dieselbe Zusammensetzung, was möglicherweise auf das Vorkommen von verschiedenen Hämoglobinen hindeutet. Leider stimmen jedoch nicht immer die von verschiedenen Forschern ausgeführten Analysen von Hämoglobinen derselben Blutart gut untereinander, was vielleicht von der etwas abweichenden Darstellungsmethode und der Schwierigkeit ganz reine Präparate zu gewinnen, herrühren kann. Als Beispiele von der Zusammensetzung verschiedener Hämoglobine werden folgende Analysen hier angeführt.

Hämoglobin von	C	H	N	S	Fe	O	
Hund	53,85	7,32	16,17	0,39	0,43	21,84	(HOPPE-SEYLER)
„	54,57	7,22	16,38	0,568	0,336	20,93	(JAQUET)
Pferd	54,87	6,97	17,31	0,650	0,470	19,73	(KOSSEL)
„	51,15	6,76	17,94	0,390	0,335	23,43	(ZINOFFSKY)
Rind	54,66	7,25	17,70	0,447	0,400	19,543	(HÜFNER)
Schwein	54,17	7,38	16,23	0,660	0,430	21,360	(OTTO)
„	54,71	7,38	17,43	0,479	0,399	19,602	(HÜFNER)
Meerschweinchen	54,12	7,36	16,78	0,580	0,480	20,680	(HOPPE-SEYLER)
Eichhörnchen	54,09	7,39	16,09	0,400	0,590	21,440	„
Gans	54,26	7,10	16,21	0,540	0,430	20,690	„
Huhn	52,47	7,19	16,45	0,857	0,335	22,500	(JAQUET).

Daß der wiederholt beobachtete Gehalt des Vogelbluthämoglobins an Phosphor (INOKO u. a.) von einer Verunreinigung herrührt, ist wahrscheinlich (ABDERHALDEN und MEDIGRECEANU). In dem Hämoglobin vom Pferde (ZINOFFSKY), Schweine und Rind (HÜFNER) kommen auf je 1 Atom Eisen 2, in dem Hundehämoglobin dagegen (JAQUET) 3 Atome Schwefel. Aus den elementaranalytischen Daten wie auch aus der Menge des locker gebundenen Sauerstoffes hat HÜFNER für das Hundebloodhämoglobin das Molekulargewicht 14129 und die Formel $C_{636}H_{1025}N_{164}FeS_3O_{181}$ berechnet. Das Rinderhämoglobin hat nach den Bestimmungen von HÜFNER und JAQUET einen Gehalt von als Mittel 0,336%

¹ SCHUNCK und MARCHLEWSKI, *Annal. d. Chem. u. Pharm.* 278, 284, 288, 290; NENCKI, *Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch.* 29; MARCHLEWSKI und NENCKI ebenda 34; MARCHLEWSKI, *Chem. Zentralbl.* 1902, I. S. 1016; ZALESKI, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 37. Die weitere Literatur und namentlich die Arbeiten von WILLSTÄTTER sollen bei Besprechung der Porphyrine und der Abbauprodukte des Blutfarbstoffes angeführt werden.

Eisen und das Menschenhämoglobin nach BUTTERFIELD¹ 0,334%. Aus dem Eisengehalte ist das Molekulargewicht zu 16669 berechnet worden. Zu ganz demselben Werte sind BARCROFT und HILL nach einer ganz anderen Methode gelangt, und HÜFNER und GANSSER² haben nach einem anderen Verfahren für das Pferdehämoglobin die Zahl 15115 und für das Rinderhämoglobin 16321 gefunden. Das Hämoglobin verschiedener Blutarten hat nicht nur, wie oben gezeigt, eine verschiedene Zusammensetzung, sondern auch eine verschiedene Löslichkeit und Kristallform und einen verschiedenen Kristallwassergehalt, was gewöhnlich durch die Annahme, daß es mehrere verschiedene Hämoglobine gibt, erklärt wird.

Diese Annahme hatte in BOHR einen eifrigen Vertreter gefunden. Durch fraktionierte Kristallisation von Hunde- und Pferdeblutoxyhämoglobin war es BOHR gelungen, Hämoglobinpräparate von ungleicher sauerstoffbindender Fähigkeit und ein wenig verschiedenem Eisengehalte darzustellen. Aus dem Pferdeblut hatte schon früher HOPPE-SEYLER zwei verschiedene Formen von Hämoglobinkristallen erhalten, und aus sämtlichen diesen Beobachtungen zog BOHR den Schluß, daß das Hämoglobin derselben Tierart ein Gemenge verschiedener Hämoglobine sei. Diesen Angaben gegenüber fand HÜFNER³, daß wenigstens im Rinderblute nur ein Hämoglobin vorhanden ist und daß ähnliches wahrscheinlich auch für das Blut mehrerer anderen Tiere gilt.

Oxyhämoglobin, früher auch **Hämatoglobulin** oder **Hämatokristallin** genannt, ist eine molekulare Verbindung von Hämoglobin und Sauerstoff. Auf je 1 Molekül Hämoglobin kommt, wie namentlich die Untersuchungen von HÜFNER, wie von HÜFNER und GANSSER, gezeigt haben, 1 Mol. Sauerstoff, und die Menge locker gebundenen Sauerstoffes, welche von 1 g Hämoglobin (von Rindern) gebunden wird, ist von HÜFNER⁴ zu 1,34 ccm (bei 0° C und 760 mm Hg berechnet) bestimmt worden.

Nach BOHR sollte die Sache indessen anders liegen. Er unterschied je nach der absorbierten Sauerstoffmenge vier verschiedene Oxyhämoglobine, nämlich α -, β -, γ - und δ -Oxyhämoglobin, welche alle dasselbe Absorptionsspektrum zeigen, von denen aber 1 g Hämoglobin, resp. etwa 0,4, 0,8, 1,7 und 2,7 ccm Sauerstoff bei Zimmertemperatur und einem Sauerstoffdruck von 150 mm Quecksilber bindet. Nach HÜFNER⁵ handelt es sich indessen hier nur um Gemengen von reinem und teilweise zersetztem Hämoglobin.

Sauerstoffaufnahme. Die Fähigkeit des Hämoglobins, Sauerstoff aufzunehmen, scheint eine Funktion von dem Eisengehalte desselben zu sein, und wenn dieser letztere zu etwa 0,33—0,40% berechnet wird, würde also nach dem oben Gesagten bei Sättigung mit Sauerstoff 1 Atom Eisen in dem Hämoglobin am nächsten etwa 2 Atomen = 1 Mol. Sauerstoff entsprechen. Mit steigendem Sauerstoffpartiardruck, also mit einer größeren Masse des Sauerstoffes, nimmt das in Lösung befindliche Hämoglobin mehr Sauerstoff auf, bis bei vollständiger Sättigung von je 1 Mol. Hämoglobin 1 Mol. Sauerstoff gebunden ist. Bei vermindertem Sauerstoffdruck muß folglich durch Dissoziation eine Abgabe von Sauerstoff und eine Rückbildung zu Hämoglobin stattfinden, und dies ermöglicht das vollständige Austreiben des Sauerstoffes aus einer Oxyhämoglobininlösung oder dem Blute mittelst des Vakuums oder mittelst Durchleitung von einem indifferenten Gase. Das Gleichgewicht zwischen Oxyhämoglobin, Hämoglobin und Sauerstoff hängt also nach HÜFNER von einer Massenwirkung entsprechend der Formel $\text{Hb} + \text{O}_2 \rightleftharpoons \text{HbO}_2$ ab.

¹ HOPPE-SEYLER, Med.-chem. Unters. S. 370; JAQUET, Zeitschr. f. physiol. Chem. 14; KOSSEL ebenda 2, S. 150; ZINOFFSKY ebenda 10; HÜFNER, Beitr. z. Physiol., Festschr. f. C. LUDWIG 1887, S. 74—81, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 22; OTTO, Zeitschr. f. physiol. Chem. 7; INOKO ebenda 18; ABDERHALDEN und MEDIGRECEANU ebenda 59; HÜFNER und JAQUET, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894; E. BUTTERFIELD, Zeitschr. f. physiol. Chem. 62.

² J. BARCROFT und A. V. HILL, Journ. of Physiol. 39; HÜFNER und GANSSER, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1907. ³ BOHR, Sur les combinaisons de l'hémoglobine avec l'oxygène. Extrait du Bull. Acad. Roy. Danoise des scienc. 1890. Vgl. auch Zentralbl. f. Physiol. 4, S. 249; HOPPE-SEYLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 2; HÜFNER, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894.

⁴ Ebenda 1901. Supplbd. ⁵ Ebenda 1894.

Die Beobachtungen über die sauerstoffbindende Fähigkeit des Hämoglobins sind indessen nicht direkt übertragbar auf das Hämoglobin in dem Blute, denn die Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins wird von mehreren Verhältnissen beeinflusst und sie ist für das Blut eine andere als für reine Blutfarbstofflösungen. Diese, für die Respiration sehr wichtigen Verhältnisse sollen in einem anderen Kapitel (über die Gase des Blutes Kap. 17) besprochen werden.

Eigenschaften. Das Oxyhämoglobin, welches allgemein als eine schwache Säure von der Stärke der Kohlensäure aufgefaßt wird und im Blute als Alkali-Verbindung vorkommt, ist nach GAMGEE¹ rechtsdrehend. Die spez. Drehung für Licht mittlerer Wellenlänge von C ist, was ebenfalls von Kohlenoxydhämoglobin gilt, $(\alpha) C = \text{rund} + 10^{\circ}$. Das Hämoglobin ist ferner, ebenso wie Kohlenoxydhämoglobin (COHb) und Methämoglobin (MHb), diamagnetisch, während das eisenreiche Hämatin stark magnetisch ist (GAMGEE)². Bei Durchleitung von einem elektrischen Strome durch eine Oxyhämoglobinlösung wird, wie GAMGEE³ gefunden hat, der Farbstoff erst in kolloidaler, aber noch löslicher Form unverändert an der Anode ausgeschieden und dann allmählich kolloidal an die Kathode übergeführt. Nach GAMGEE ist das Hämoglobin wahrscheinlich in solcher kolloidaler Form in den Blutkörperchen enthalten, und H. HARTRIDGE⁴ hat gezeigt, daß man durch Dialyse von Blutkörperchen in Kollodiumschläuchen gegen strömendes Wasser Oxyhämoglobinlösungen von 35% erhalten kann. Bei geeigneter Versuchsanordnung konnte er sogar 48% ige Lösungen als eine gelatinöse Masse erhalten, und das Hämoglobin kann also allem Anscheine nach in einfacher Lösung in den Blutkörperchen vorkommen.

Kristallisation. Das Oxyhämoglobin ist aus mehreren Blutarten in Kristallen erhalten worden. Die Kristalle sind blutrot, durchsichtig, seideglänzend und können 2—3 mm lang sein. Das Oxyhämoglobin des Eichhörnchenblutes kristallisiert in sechsseitigen Tafeln⁵; die meisten anderen untersuchten Blutarten liefern Nadeln, Prismen, Tetraeder oder Tafeln (welche dem rhombischen Systeme angehören). Nach UHLIK ist es jedoch möglich, die Kristalle aus der einen Form in die andere überzuführen (Heteromorphism), was jedoch einer weiteren Prüfung bedürftig ist (vgl. auch E. MÖLLENHOFF). Der Gehalt an Kristallwasser ist in verschiedenen Oxyhämoglobinen ein verschiedener, 3—10%. Bei niedriger Temperatur über Schwefelsäure vollständig getrocknet, können die Kristalle ohne Zersetzung auf 110—115° C erhitzt werden. Bei höherer Temperatur, etwas über 160° C, zersetzen sie sich, geben einen Geruch nach verbranntem Horn ab und hinterlassen nach vollständiger Verbrennung eine aus Eisenoxyd bestehende Asche. Die Oxyhämoglobinkristalle der schwer kristallisierenden Blutarten, wie Menschen-, Rinder- und Schweineblut sind in Wasser leicht löslich. Schwerer löslich sind in folgender Ordnung die leicht kristallisierenden Oxyhämoglobine aus Pferde-, Hunde-, Eichhörnchen- und Meerschweinchenblut. In sehr verdünnter Lösung von Alkalikarbonat löst sich das Oxyhämoglobin leichter als in reinem Wasser und jene Lösung scheint etwas haltbarer zu sein. Bei Gegenwart von ein wenig zu viel Alkali wird das Oxyhämoglobin jedoch rasch zersetzt. In Alkohol, Äther, Chloroform, Benzol und Schwefelkohlenstoff ist das Oxyhämoglobin unlöslich.

Eigenschaften. Eine Lösung von Oxyhämoglobin in Wasser wird von vielen Metallsalzen, nicht aber von Bleizucker oder Bleiessig gefällt. Beim Erwärmen der wässerigen Lösung zersetzt sich das Oxyhämoglobin bei gegen 70° C und bei hinreichend starkem Erhitzen spalten sich hauptsächlich Eiweiß und Hämatin ab. Ebenso wird es leicht von Säuren, Alkalien und mehreren Metall-

¹ HOFMEISTERS Beiträge 4. ² Proceed Roy. Soc. 68. ³ Ebenda 70. ⁴ Journ. of Physiol. 51. ⁵ Bezüglich der Kristallformen vgl. man: M. UHLIK, PFLÜGERS Arch. 104 und E. MÖLLENHOFF, Zeitschr. f. Biol. 79 u. 82.

salzen zersetzt. Es gibt auch mit mehreren Eiweißreagenzien die gewöhnlichen Eiweißreaktionen, wobei erst eine Zersetzung mit Abspaltung von Eiweiß stattfindet. Das Oxyhämoglobin wirkt ebensowenig wie die anderen Blutfarbstoffe direkt oxydierend auf Guajaktinktur. Dagegen hat es, wie alle eisenhaltigen Blutfarbstoffe, die Fähigkeit als Katalysator („Ozonüberträger“) bei gleichzeitiger Anwesenheit von peroxydhaltigen Reagenzien, wie Terpentinöl, Guajaktinktur zu bläuen.

Optisches Verhalten. Eine genügend verdünnte Lösung von Oxyhämoglobin bzw. von arteriellem Blut zeigt in dem Spektrum zwei Absorptionsstreifen zwischen den FRAUNHOFERSchen Linien **D** und **E** (Spektraltafel 1). Der eine Streifen α , welcher weniger breit, aber dunkler und schärfer ist, liegt an der Linie **D**, der zweite, breitere aber weniger scharf begrenzte und weniger dunkle Streifen β liegt bei **E**. Die Mitte des ersten Streifens entspricht einer Wellenlänge $\lambda = 579$, die des zweiten $\lambda = 542$ oder nach O. SCHUMM bzw. 577,5 und 541,7. Bei Verdünnung verschwindet erst der Streifen β . Bei zunehmender Konzentration der Lösung werden die zwei Streifen breiter, der Zwischenraum zwischen ihnen wird kleiner oder schwindet ganz, und gleichzeitig werden die blauen und violetten Teile des Spektrums mehr verdunkelt. Außer diesen zwei Streifen kann man auch mit Hilfe besonderer Vorrichtungen (L. LEWIN, A. MIETHE und E. STENGER) den zuerst von SORET und dann von GAMGEE beschriebenen Streifen an der Ultraviolettgrenze beobachten. Dieser Violettstreifen, $\lambda = 415$, soll besonders für den Nachweis sehr kleiner Blutmengen von Bedeutung sein. Während die zwei Oxyhämoglobinstreifen bei einer Verdünnung 1:14700 noch nachweisbar sind, kann man nämlich nach LEWIN, MIETHE und STENGER¹ den Violettstreifen in der Verdünnung 1:40000 nachweisen.

Zur Reindarstellung des Oxyhämoglobins in Kristallen ist eine große Anzahl von Verfahrensweisen angegeben worden. Nach dem alten Verfahren von HOPPE-SEYLER wurde eine aus gewaschenen Blutkörperchen bereitete, konzentrierte, eiskalte wässrige Lösung des Blutfarbstoffes mit einer passenden Menge eiskalten Alkohols versetzt und die ausgeschiedenen Kristalle durch Auflösung in Wasser und Kristallisation durch Alkoholzusatz gereinigt. Da man aber hierbei eine teilweise Denaturierung des Farbstoffes zu befürchten hatte, sind mehrere andere Methoden ausgearbeitet worden, bezüglich deren auf größere Werke hingewiesen wird. Unter neueren Methoden sind zu nennen diejenigen von HARTRIDGE, DUDLEY und EVANS, FERRY, HEIDELBERGER und F. HAUROWITZ. Bei dem letztgenannten (Zeitschr. f. physiol. Chem. 136) findet man die nötigen Literaturhinweise.

Hämoglobin, auch reduziertes Hämoglobin oder purple Cruorin (STOKES)² genannt, kommt nur in sehr geringer Menge in dem arteriellen, in größerer Menge in dem venösen Blute und als überwiegender Blutfarbstoff in dem Erstickungsblute vor.

Das Hämoglobin ist viel leichter löslich als das Oxyhämoglobin und es kann deshalb nur schwierig in Kristallen erhalten werden. Diese Kristalle sind in der Regel den entsprechenden Oxyhämoglobinkristallen isomorph, sind aber dunkler, haben einen Stich ins Bläuliche oder Purpur und sind bedeutend stärker pleochromatisch. Das Hämoglobin aus Pferdeblut hat UHLIK³ auch in hexagonalen, sechsseitigen Tafeln erhalten. Die Lösung in Wasser ist, einer Oxyhämoglobinlösung von derselben Konzentration gegenüber, dunkler, mehr violett oder purpurfarbig. Sie absorbiert weniger stark die blauen und violetten Lichtstrahlen im Spektrum, absorbiert aber stärker das Licht in den zwischen **C** und

¹ O. SCHUMM, Zeitschr. f. physiol. Chem. 83; J. SORET, Zitiert nach MALYS Jahresb. 8; GAMGEE, Zeitschr. f. Biol. 34; LEWIN, MIETHE und STENGER, PFLÜGERS Arch. 118; LEWIN und MIETHE ebenda 121. ² Zit. nach Zentralbl. f. d. med. Wiss. 3, S. 230. ³ PFLÜGERS Arch. 104.

D gelegenen Teilen desselben. Bei passender Verdünnung zeigt die Lösung im Spektrum einen einzigen, breiten, nicht scharf begrenzten Streifen zwischen D und E, dessen dunkelste Stelle der Wellenlänge $\lambda = 559$ entspricht (Spektraltafel 2). Dieser Streifen liegt jedoch nicht mitten zwischen D und E, sondern ist nach dem roten Teile des Spektrums etwas über die Linie D verschoben. Auch dieser Farbstoff gibt einen Streifen nach der Ultraviolettseite, $\lambda = 429$. Eine Hämoglobinlösung nimmt begierig Sauerstoff aus der Luft auf und geht in eine Oxyhämoglobinlösung über.

Eine Lösung von Oxyhämoglobin kann leicht durch Anwendung von dem Vakuum, durch Hindurchleiten von einem indifferenten Gase oder durch Zusatz von einer reduzierenden Substanz, z. B. einer ammoniakalischen Ferrotartratlösung (die STOKESsche Reduktionsfähigkeit) oder Hydrazin, in eine Lösung mit dem Spektrum des Hämoglobins übergeführt werden. Nach G. A. BUCKMASTER¹ reagiert das Hydrazinhydrat mit Oxyhämoglobin nach dem Schema: $\text{NH}_2 \cdot \text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O} + \text{HbO}_2 = \text{N}_2 + 3\text{H}_2\text{O} + \text{Hb}$, und diese Reaktion ermöglicht eine Bestimmung der Menge des Oxyhämoglobins im Blute. Wird eine Oxyhämoglobinlösung oder arterielles Blut in einem zugeschmolzenen Glasrohre aufbewahrt, so findet auch allmählich eine Sauerstoffzehrung und Reduktion des Oxyhämoglobins zu Hämoglobin statt. Hat die Lösung eine genügende Konzentration, so kann dabei, bei niedriger Temperatur, eine Kristallisation von Hämoglobin in dem Rohre stattfinden (HÜFNER)².

Methämoglobin nennt man einen Farbstoff, welcher leicht aus dem Oxyhämoglobin entsteht und welchen man dementsprechend in bluthaltigen Transsudaten und Zystenflüssigkeiten, im Harn bei Hämaturie oder Hämoglobinurie, wie auch im Harn und Blute bei Vergiftungen mit Kaliumchlorat, Amylnitrit oder Alkalinitrit und mehreren anderen Stoffen gefunden hat. Nach H. ARON³ soll in allem Blut ein wenig Methämoglobin präformiert vorkommen.

Methämoglobinbildung. Das Methämoglobin enthält keinen Sauerstoff in molekularer oder dissoziabler Bindung, aber dennoch ist der Sauerstoff für die Entstehung des Methämoglobins insoferne von Bedeutung, als das Methämoglobin zwar aus Oxyhämoglobin, nicht aber aus Hämoglobin bei Abwesenheit von Sauerstoff oder oxydierenden Agenzien entsteht. Wird arterielles Blut in ein Rohr eingeschmolzen, so verbraucht es allmählich seinen Sauerstoff, es wird venös und bei dieser Sauerstoffzehrung wird ein wenig Methämoglobin gebildet. Dasselbe findet bei Zusatz von sehr wenig Säure zu dem Blute statt. Bei der spontanen Zersetzung des Blutes wird etwas Methämoglobin gebildet, und bei Einwirkung von Ozon, Kaliumpermanganat, Ferrizyankalium, Chloraten, Nitriten, Nitrobenzol, Hydroxylamin, Phenylhydroxylamin, Formaldehyd, Hydrochinon, Chinon und vielen anderen Stoffen findet ebenfalls eine Methämoglobinbildung statt. Als Methämoglobinbildner wirken also sowohl oxydierende wie reduzierende Stoffe, die letzteren nach stattgehabter Oxydation, wobei der Blutfarbstoff selbst als Aktivator auf den Sauerstoff der Luft bzw. des Oxyhämoglobins wirken kann. Über den Wirkungsmodus mehrerer dieser Stoffe liegen Untersuchungen von HEUBNER und Mitarbeitern⁴ vor. Auch durch Einwirkung von Licht, namentlich von Strahlen von einer Wellenlänge unter $310 \mu\mu$, kann nach HASSELBALCH⁵ Methämoglobin aus Oxyhämoglobin, nicht aber aus Hämoglobin bei Abwesenheit von Sauerstoff, entstehen, und auf diesem Verhalten kann man eine Methode zur Darstellung von reinem Methämoglobin basieren. Inwieweit das nach Einwirkung von verschiedenen Stoffen erhaltene Methämoglobin ein reines, von Zersetzungsprodukten freies Produkt ist, steht in gewissen Fällen noch dahin. Das reinste Methämoglobin dürfte wohl das

¹ Journ. of Physiol. 46. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 4; vgl. auch UHLIK l. c. ³ Bioch. Zeitschr. 3. ⁴ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 72 und 100. Vgl. auch: W. LIPSCHÜTZ und J. WEBER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 132. ⁵ Bioch. Zeitschr. 19.

durch gelinde Oxydation, z. B. mit K_2FeCy_6 , durch schwache Säurewirkung¹ oder nach der Alkoholmethode von F. HAUROWITZ² dargestellte sein.

Sauerstoffbindung. Nach älteren Forschern, HÜFNER, KÜLZ und OTTO, würde das Methämoglobin dieselbe Menge Sauerstoff wie das Oxyhämoglobin, aber fester gebunden, enthalten, und man könnte sich dann mit HÜFNER und v. ZEYNEK das Methämoglobin als die Verbindung $Hb \begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{matrix}$ vorstellen. Nach HOPPE-SEYLER, KÜSTER und anderen sollte das Methämoglobin dagegen weniger Sauerstoff als das Oxyhämoglobin (die Hälfte) enthalten und HbO oder $HbOH$ sein. Nunmehr scheint man recht allgemein der Ansicht zu sein, daß es die Hälfte der Sauerstoffmenge des Oxyhämoglobins enthält, und man hat für die Entstehungsweise desselben verschiedene Reaktionsformeln angegeben (s. z. B. H. ROAF und W. SMART, Bioch. Journ. 17, W. HEUBNER und Mitarbeiter, B. v. REINBOLD u. a., vgl. Fußnote 2).

Die Menge des von 1 g Methämoglobin aufgenommenen Stickoxydes beträgt nach HÜFNER und REINBOLD 2,685 ccm.

Eigenschaften und optisches Verhalten. Das Methämoglobin kristallisiert, was zuerst von HÜFNER und OTTO gezeigt wurde, in braunroten Nadeln, Prismen oder sechsseitigen Tafeln. Es löst sich leicht in Wasser; die Lösung ist braun gefärbt und wird durch Alkalizusatz schön rot. Die Lösung der reinen Substanz wird nicht von Bleiessig allein, wohl aber von Bleiessig und Ammoniak gefällt. Das Absorptionsspektrum einer wässerigen oder schwach angesäuerten Lösung von Methämoglobin ist Gegenstand strittiger Angaben gewesen. Nach einigen, wie ARAKI und DITTRICH, zeigt es nur einen charakteristischen Streifen zwischen C und D, dessen Mitte etwa $\lambda = 634$ entspricht; nach anderen, wie HASSELBALCH und v. ZEYNEK, zeigt dagegen eine neutrale oder schwach saure Lösung von Methämoglobin 4 Absorptionsstreifen, deren Maxima nach HASSELBALCH $\lambda = 630, 580, 540$ und 500 sind. Die zwei Streifen in Gelbgrün und Grün, welche den zwei Oxyhämoglobinstreifen ähnlich sind, rühren jedoch nach HAUROWITZ² von einer Beimengung von alkalischem Methämoglobin her. Er fand, daß in saurer Lösung, bei $p_H < 7$, die Lösung das reine Spektrum des sauren Methämoglobins zeigt ohne die Streifen im Gelbgrün und Grün; eine Lösung mit $p_H > 9$ zeigt das Spektrum des alkalischen Methämoglobins und eine Lösung mit $p_H = 7 - 9$ zeigt das Mischspektrum mit 4 Streifen. In alkalischer Lösung zeigt das Methämoglobin zwei Absorptionsstreifen, welche den zwei Oxyhämoglobinstreifen ähnlich sind, von diesen aber dadurch sich unterscheiden, daß der Streifen β stärker als α ist. Neben dem Streifen α und mit ihm wie durch einen Schatten verbunden liegt ein dritter, schwacher Streifen zwischen C und D, nahe bei D (Spektraltafel 3). Von reduzierenden Stoffen wird eine Methämoglobinlösung in eine Hämoglobinlösung übergeführt.

Methämoglobin erhält man leicht in Kristallen, wenn eine konzentrierte Lösung von Oxyhämoglobin mit nur so viel einer konzentrierten Ferrizyankaliumlösung versetzt wird, daß die Mischung porterbrown wird. Nach dem Abkühlen auf $0^\circ C$ setzt man $\frac{1}{4}$ Vol. abgekühlten Alkohols zu und läßt einige Tage kalt stehen. Die Kristalle kann man leicht aus Wasser durch Zusatz von Alkohol umkristallisieren und reinigen. Nach HASSELBALCH gibt diese Methode jedoch gewöhnlich ein unreines Präparat, während man durch Lichteinwirkung (siehe oben) ein reines Präparat erhalten soll. Nach HAUROWITZ² soll man durch eine mehrere Wochen dauernde Einwirkung von 20%igem Alkohol auf reines Oxyhämoglobin ein reines Methämoglobin darstellen können.

Zyanmethämoglobin (Zyanhämoglobin) ist nach HALDANE identisch mit dem Photomethämoglobin (BOCK), welches durch Einwirkung von Sonnenlicht auf ferrizyankaliumhaltiges Methämoglobin entsteht. Es ist zuerst von R. KOBERT genauer

¹ Vgl. v. ZEYNEK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 130. ² Ebenda 138, wo man sehr vollständige Literaturangaben über Methämoglobin findet.

beschrieben und von v. ZEYNEK¹ kristallisiert erhalten worden. Es entsteht sofort in der Kälte bei Einwirkung von Zyanwasserstofflösung auf Methämoglobin, dagegen bei Einwirkung auf Oxyhämoglobin erst bei Körpertemperatur. Die neutralen oder schwach alkalischen Lösungen zeigen ein Spektrum, welches demjenigen des Hämoglobins sehr ähnlich ist. Die Frage, ob es ein besonderes Zyanmethämoglobin gibt, ist jedoch strittig. Nitritmethämoglobin² soll bei Einwirkung von Natriumnitrit auf eine Methämoglobinlösung entstehen. Der von HARNACK durch Säurewirkung erhaltene Farbstoff Azidhämoglobin scheint nach v. ZEYNEK³ ein Spaltungsprodukt des Oxyhämoglobins zu sein.

Kohlenoxydhämoglobin⁴ nennt man eine molekulare Verbindung zwischen 1 Mol. Hämoglobin und 1 Mol. CO, die nach HÜFNER⁵ auf je 1 g Hämoglobin 1,34 ccm Kohlenoxyd (auf 0° und 760 mm Hg reduziert) enthält. Diese Verbindung ist fester als die Sauerstoffverbindung des Hämoglobins. Der Sauerstoff wird infolge hiervon leicht aus dem Oxyhämoglobin durch Kohlenoxyd verdrängt, und hierdurch erklärt sich die giftige Wirkung des Kohlenoxydes, welches also durch Austreiben des Blutsauerstoffes tötet. Über die Verteilung des Blutfarbstoffes zwischen Kohlenoxyd und Sauerstoff bei verschiedenen Partiardrücken der beiden Gase in der Luft liegen Untersuchungen von HÜFNER, DOUGLAS und HALDANE⁶ vor.

Durch das Vakuum wie durch anhaltendes Durchleiten von einem indifferenten Gase oder von Sauerstoff oder Stickoxydgas kann das Kohlenoxyd ausgetrieben werden, und es werden in diesen Fällen bzw. Hämoglobin, Oxyhämoglobin oder Stickoxydhämoglobin gebildet. Durch Ferrizyankalium wird das Kohlenoxyd ausgetrieben und es entsteht Methämoglobin (HALDANE)⁷.

Kristalle und Spektrum. Das Kohlenoxydhämoglobin entsteht beim Sättigen von Blut oder einer Hämoglobinlösung mit Kohlenoxyd, und es kann nach demselben Principe wie das Oxyhämoglobin in Kristallen gewonnen werden. Diese Kristalle sind den Oxyhämoglobinkristallen isomorph, sind aber schwerer löslich, beständiger und mehr ins Blaurot gefärbt. Für den Nachweis des Kohlenoxydhämoglobins ist dessen Absorptionsspektrum von großer Bedeutung. Dieses Spektrum zeigt zwei Streifen, welche denjenigen des Oxyhämoglobins sehr ähnlich, aber etwas mehr nach dem violetten Teile des Spektrums verschoben sind. Die Mitte des ersteren entspricht $\lambda = 570$, die des zweiten $\lambda = 542$ (LEWIN, MIETHE und STENGER). Diese Streifen verändern sich nicht merkbar durch Zusatz von reduzierenden Stoffen, was ein wichtiger Unterschied von dem Oxyhämoglobin ist. Enthält das Blut gleichzeitig Oxyhämoglobin und Kohlenoxydhämoglobin, so erhält man nach Zusatz von reduzierender Substanz (ammoniakalischer Ferrotartratlösung) ein von Hämoglobin und Kohlenoxydhämoglobin herrührendes, gemischtes Spektrum. Das Kohlenoxydhämoglobin zeigt auch einen Violettstreifen $\lambda = 416$.

Zum gerichtlich-chemischen Nachweise von Kohlenoxydhämoglobin ist eine Menge von Proben vorgeschlagen worden. Eine solche, ebenso einfache wie bewährte Probe ist die HOPPE-SEYLERsche Natronprobe. Das Blut wird mit dem doppelten Volumen Natronlauge von 1,3 spezifischem Gewicht versetzt. Gewöhnliches Blut wandelt sich dabei in eine schmutzigbraune Masse um, welche, auf einen Porzellanteller aufgestrichen, braun mit einem Stiche ins Grünliche ist. Kohlenoxydblut gibt dagegen unter ähnlichen Verhältnissen eine schön rote Masse, welche, auf Porzellan aufgestrichen, eine schöne rote Farbe zeigt. Mehrere Modifikationen dieser Probe sind vorgeschlagen worden. Ein anderes, sehr gutes Reagens ist Gerbsäure, welche mit verdünntem normalem Blut einen braungrauen, mit Kohlenoxydblut dagegen

¹ HALDANE, Journ. of Physiol. 25; BOCK, Skand. Arch. f. Physiol. 6; KOBERT, PFLÜGERS Arch. 82; v. ZEYNEK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 33. ² Vgl. HARTRIDGE, Journ. of Physiol. 54. ³ HARNACK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 26; v. ZEYNEK ebenda 130. ⁴ Hinsichtlich des Kohlenoxydhämoglobins vgl. man besonders: HOPPE-SEYLER, Med.-chem. Unters. S. 201. Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1864 u. 1865 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 1 u. 13. ⁵ Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894. Über die Dissoziationskonstante des Kohlenoxydhämoglobins ebenda 1895. ⁶ HÜFNER, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 48; DOUGLAS und HALDANE, Journ. of Physiol. 44. ⁷ Journ. of Physiol. 22.

einen hell karmoisinroten Niederschlag gibt¹. Auch andere gute Methoden sind vorgeschlagen und zur Anwendung gekommen.

Wie es nach BOHR mehrere Oxyhämoglobine gibt, so soll es auch nach ihm und BOCK² mehrere Kohlenoxydhämoglobine von verschiedenem Kohlenoxydgehalt geben. Wie das Hämoglobin nach BOHR und TORUP (vgl. unten) gleichzeitig Sauerstoff und Kohlensäure binden kann, so soll es nach BOCK Kohlenoxyd und Kohlensäure gleichzeitig und unabhängig voneinander binden können.

Kohlenoxydmethämoglobin soll nach WEYL und v. ANREP bei der Einwirkung von Kaliumpermanganat auf Kohlenoxydhämoglobin entstehen, was indessen von BERTIN-SANS und MOTTESSIER³ entschieden bestritten wird. Schwefelmethämoglobin wurde von HOPPE-SEYLER ein Farbstoff genannt, welcher bei Einwirkung von Schwefelwasserstoff auf Oxyhämoglobin entsteht und welcher nunmehr allgemein Sulfhämoglobin genannt wird. Die Lösung hat eine grünlichrote, schmutzige Farbe und zeigt zwei Absorptionsstreifen zwischen C und D. Etwas anders liegen nach HARNACK⁴ die Verhältnisse, wenn man Schwefelwasserstoff durch sauerstofffreie Lösungen von Hämoglobin leitet. Das hierbei gebildete Sulfhämoglobin zeigt einen Streifen im Rot zwischen C und D. Nach CLARKE und HURTLEY soll der Bildung des Sulfhämoglobins stets eine Reduktion zu Hämoglobin vorangehen. Das Sulfhämoglobin soll die grünliche Farbe auf der Oberfläche faulenden Fleisches bedingen, und man hat es auch im Blute in krankhaften Zuständen und nach Verabreichung von Heilmitteln, wie z. B. Phenazetin, beobachtet (J. SNAPPER)⁵.

Kohlensäurehämoglobin, Karbohämoglobin. Auch mit Kohlensäure geht das Hämoglobin nach BOHR und TORUP⁶ molekulare Verbindungen ein, deren Spektren demjenigen des Hämoglobins ähnlich sind, und nach BUCKMASTER⁷ sollen die Hämoglobinlösungen Kohlensäure in mit der Konzentration der Lösung steigender Menge aufnehmen. Nach der Ansicht von BOHR sollte es drei verschiedene Karbohämoglobine geben, nämlich α -, β - und γ -Karbohämoglobin, von denen je 1 g bei + 18° C und 60 mm Hg-Druck bzw. 1,5, 3 und 6 ccm CO₂ (bei 0° und 760 mm gemessen) binden soll. Wird eine Hämoglobinlösung mit einer Mischung von Sauerstoff und Kohlensäure geschüttelt, so nimmt nach BOHR das Hämoglobin in lockerer Verbindung sowohl Sauerstoff als Kohlensäure auf, unabhängig voneinander, als ob jedes Gas für sich allein da wäre. BOHR glaubte deshalb, daß die beiden Gase an verschiedene Teile des Hämoglobins, nämlich der Sauerstoff an den Farbstoffkern und die Kohlensäure an den Eiweißkomponenten, gebunden sind. Zu beachten ist jedoch, daß nach TORUP das Hämoglobin, wenigstens zum Teil, leicht unter Abscheidung von etwas Eiweiß durch Kohlensäure zersetzt werden kann.

Stickoxydhämoglobin ist eine in Nadeln kristallisierende molekulare Verbindung, welche noch fester als das Kohlenoxydhämoglobin ist und die in neuerer Zeit besonders von HAUROWITZ⁸ studiert wurde. Die Lösung zeigt zwei Absorptionsstreifen, welche weniger scharf und mehr blaß als die Kohlenoxydhämoglobinestreifen sind und durch Zusatz von reduzierenden Stoffen nicht oder nur langsam verschwinden. Das Hämoglobin geht auch mit Äthylen und Azeetylen molekulare Verbindungen ein.

Hämorrhodin hat LEHMANN einen in Alkohol und Äther löslichen, schön roten Farbstoff genannt, welcher aus Fleisch und Fleischwaren mit siedendem Alkohol extrahierbar ist, und, wie es scheint, durch Einwirkung sehr kleiner Nitritmengen entsteht. Bei mit Phenylhydrazin vergifteten Tieren isolierte LEWIN⁹ aus dem Blute einen Farbstoff, den er Hämoverdin genannt hat. Durch Erhitzen einer mit Alkohol gemischten und mit etwas Kalilauge versetzten Blutfarbstofflösung auf 60° kann man nach v. KLAVEREN einen Farbstoff, von ihm Kathämoglobin, von ARNOLD aber, welcher als erster ihn erhielt, neutrales Hämatin genannt, erhalten. Nach HAUROWITZ¹⁰ ist das Kathämoglobin eine Kolloid-

¹ Bezüglich dieser Probe (von KUNKEL) und anderer solchen wird auf die Arbeit von KOSTIN (PFLÜGERS Arch. 84), wo man ein sehr reichhaltiges Literaturverzeichnis findet, hingewiesen. Vgl. auch A. DE DOMENICIS, Chem. Zentralbl. 1908, 2, S. 66. ² Zentralbl. f. Physiol. 8 und MALYS Jahresb. 25. ³ v. ANREP, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1880; SANS und MOTTESSIER, Compt. Rend. 113. ⁴ HOPPE-SEYLER, Med.-chem. Unters. S. 151. Vgl. ARAKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 14; HARNACK l. c.; CLARKE und HURTLEY, Journ. of Physiol. 36. ⁵ Ref. in chem. Zentralbl. 1923. ⁶ BOHR, Extrait du Bull. de l'Acad. Danoise 1890; Zentralbl. f. Physiol. 4 u. 17; TORUP, MALYS Jahresb. 17. ⁷ Journ. of Physiol. 51. ⁸ Zeitschr. f. physiol. Chem. 136. ⁹ K. B. LEHMANN, Sitz.-Ber. d. phys.-med. Gesellsch. Würzburg 1899; LEWIN, Compt. Rend. 133. ¹⁰ v. KLAVEREN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 33; ARNOLD ebenda 29; HAUROWITZ ebenda 137.

verbindung zwischen Hämatin und verändertem Globin, welches letzteres als Schutzkolloid das Hämatin in Lösung hält und eine Lösung mit dem Spektrum des neutralen Hämatins gibt.

Zersetzungsprodukte der Blutfarbstoffe. Als Hauptprodukte liefert das Hämoglobin, wie oben gesagt, bei seiner Zersetzung Eiweiß, welches man Globin genannt hat (PREYER, SCHULZ), und eisenhaltigen Farbstoff. Nach LAWROW entstehen hierbei 94,09% Eiweiß, 4,47% Hämatin und 1,44% andere Stoffe. Das Globin, welches von SCHULZ¹ isoliert und näher untersucht wurde, zeichnet sich den meisten anderen Eiweißstoffen gegenüber durch einen hohen Kohlenstoffgehalt, 54,97% bei 16,89% Stickstoff, aus. Es ist unlöslich in Wasser, aber äußerst leicht löslich in etwas Säure oder Alkali. In Ammoniak wird es bei Gegenwart von Chlorammonium nicht gelöst. Salpetersäure fällt es in der Kälte, nicht aber in der Wärme. Es kann durch Erhitzen koaguliert werden, das Koagulum ist aber leicht löslich in Säuren. Hauptsächlich auf Grund dieser Reaktionen wird es von SCHULZ als ein Histon betrachtet.

Bei hydrolytischer Spaltung liefert das Globin (aus Pferdeblut) nach ABDERHALDEN² die gewöhnlichen Spaltungsprodukte der Eiweißstoffe und besonders viel Leuzin, 29%. Bemerkenswert ist es ferner, daß es bedeutende Mengen Histidin, 10,96%, gab, während die Menge des Arginins und Lysins bzw. nur 5,42 und 4,28% war. U. KIYOTAKI³ erhielt 3,6% Tryptophan und 3,5–4% Tyrosin.

Der abgespaltene Farbstoff ist je nach den Verhältnissen, unter welchen die Spaltung stattfindet, verschieden. Findet die Zersetzung bei Abwesenheit von Sauerstoff statt, so erhält man einen Farbstoff, welcher von HOPPE-SEYLER Hämochromogen, von anderen Forschern (STOKES) reduziertes Hämatin oder (E. HERZFELD und R. KLINGER)⁴ Hämochrom genannt worden ist. Der Name Hämochrom ist schon früher in anderem Sinne von CH. BOHR⁵ benutzt worden, und da das Hämochrom (von HERZFELD und KLINGER) nach S. PARTOS⁶ Hämatin oder jedenfalls eine denaturierte hämatinartige Substanz sein dürfte, wird die Farbstoffkomponente des Hämoglobins hier fortwährend Hämochromogen genannt. Bei Gegenwart von Sauerstoff wird das Hämochromogen rasch zu Hämatin oxydiert, und man erhält deshalb in diesem Falle als farbiges Zersetzungsprodukt einen anderen Farbstoff, das Hämatin. Wie das Hämochromogen durch Sauerstoff leicht in Hämatin übergeführt wird, so kann letzteres umgekehrt durch reduzierende Stoffe in Hämochromogen zurückverwandelt werden.

Das Hämochromogen oder reduzierte Hämatin ist nach HOPPE-SEYLER⁷ die gefärbte Atomgruppe des Hämoglobins und seiner Verbindungen mit Gasen, und diese Atomgruppe ist in dem Farbstoffe mit Eiweiß verbunden. Die charakteristischen Lichtabsorptionen hängen von dem Hämochromogen ab, und diese Atomgruppe ist es auch, welche in dem Oxyhämoglobin 1 Mol. Sauerstoff und in dem Kohlenoxydhämoglobin 1 Mol. Kohlenoxyd auf je 1 Atom Eisen bindet. In dem Hämochromogen soll das Eisen zweiwertig sein. Das Hämochromogen entsteht aus einer alkalischen Hämatinlösung durch Einwirkung reduzierender Stoffe. Durch Reduktion von Hämatin in ammoniakhaltigem Alkohol mittelst Hydrazin hat v. ZEYNEK⁸ die braunrote Ammoniakverbindung in festem Zustande erhalten, und durch Zusatz von ein wenig Natriumhydrosulfit zu einer Lösung von Hämatin in Methylalkohol und Erwärmen in zugeschmolzenem Gefäß auf 60–65° erhielten DHÉRE⁹ und Mitarbeiter⁹ Kristalle, welche sie als saures Hämochromogen auffaßten. Eine kristallisierende Verbindung zwischen Pyridin und Hämochromogen erhält man nach KALMUS und v. ZEYNEK¹⁰ aus Hämoglobin und Pyridin beim Kochen oder aus Hämatin oder Hämin und Pyridin nach

¹ LAWROW, Zeitschr. f. physiol. Chem. 26; SCHULZ ebenda 24; PREYER, Die Blutkristalle. Jena 1871. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 37, mit BAUMANN ebenda 51. ³ Bioch. Zeitschr. 134. ⁴ Bioch. Zeitschr. 100. ⁵ Zentralbl. f. Physiol. 17, S. 685. ⁶ Bioch. Zeitschr. 129. ⁷ Zeitschr. f. physiol. Chem. 13. ⁸ Ebenda 25. ⁹ CH. DHÉRE, L. BAUDOIX und A. SCHNEIDER, Compt. Rend. 165. ¹⁰ E. KALMUS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 70; v. ZEYNEK ebenda 70.

Zusatz von Hydrazinhydrat. In freiem Zustande hat man noch nicht das Hämochromogen in fester Form erhalten. Das bisher isolierte Hämochromogen scheint stets additionelle Produkte, die man als Molekülverbindungen aufgefaßt hat, gewesen zu sein.

Das Hämochromogen verbindet sich, wie HOPPE-SEYLER als erster zeigte, auch mit Kohlenoxyd. Diese Verbindung, welche in wässriger Lösung ein Spektrum von dem Aussehen des Oxyhämoglobins zeigt, ist von PREGL¹ in festem Zustande als ein dunkelviolettes, in absolutem Alkohol unlösliches Pulver dargestellt worden. Im Gegensatz zu dem Hämoglobin bindet das Hämochromogen den Sauerstoff fester als das Kohlenoxyd. Die Annahme HOPPE-SEYLERs, daß diese Verbindung auf 1 Mol. Hämochromogen und also auf 1 Atom Eisen 1 Mol. Kohlenoxyd enthält, ist von HÜFNER und KÜSTER und von PREGL² experimentell bestätigt worden.

Absorptionsspektrea. Eine alkalische Hämochromogenlösung ist schön kirschrot. Sie zeigt zwei, zuerst von STOKES beschriebene Absorptionsstreifen (Spektraltafel 6), von denen der eine, welcher mehr dunkel ist und dessen Mitte $\lambda = 556,4$ entspricht, zwischen D und E liegt, und der andere, welcher breiter, aber weniger dunkel ist, die FRAUNHOFERSchen Linien E (und h) einschließt. Die Mitte dieses Streifens entspricht einer Wellenlänge von $\lambda = 526$ à 530 nach LEWIN, MIETHE und STENGER. In saurer Lösung zeigt das Hämochromogen vier Streifen, die jedoch nach JÄDERHOLM³ von einem Gemenge von Hämochromogen und Hämatoporphyrin (vgl. unten), das letztere durch eine teilweise Zersetzung infolge der Einwirkung der Säure entstanden, herrühren sollen.

Aus einer oxalsäurehaltigen Lösung von Hämatin in Alkohol erhielt MILROY⁴, nach Austreiben der Luft durch H-Gas, mittelst Zinkstaub allmählich eine saure Lösung von reduziertem Hämatin (Hämochromogen). Diese Lösung zeigte einen Absorptionsstreifen zwischen D und E.

Darstellung. Das Hämochromogen kann bei vollständiger Abwesenheit von Sauerstoff durch Einwirkung von Natronlauge auf Hämoglobin bei 100° C kristallisieren (HOPPE-SEYLER). Bei Zersetzung von Hämoglobin mit Säuren, selbstverständlich ebenfalls bei gehindertem Luftzutritt, erhält man gewöhnlich das Hämochromogen von ein wenig Hämatoporphyrin verunreinigt. Eine alkalische Hämochromogenlösung erhält man leicht durch Einwirkung von einer reduzierenden Substanz (der STOKESSchen Reduktionsflüssigkeit) auf eine alkalische Hämatinlösung. Zur Darstellung des Hämochromogens eignet sich gut eine ammoniakalische Hämatinlösung, die mit Hydrazin reduziert wird (v. ZEYNEK), und besonders eine von TAKAYAMA angegebene, von G. STRASSMANN⁵ empfohlene glukosehaltige Pyridinlösung.

Trotz der obengenannten nahen Beziehungen zwischen Hämatin und Hämochromogen wird das erstere in allgemeinen nicht aus dem letzteren, sondern aus Hämin dargestellt. Aus dem Grunde dürfte es auch angemessen sein, das Hämin vor dem Hämatin zu besprechen.

Hämin (Häminkristalle oder TEICHMANNs Kristalle) entsteht aus dem Blutfarbstoffe bei dessen Zersetzung unter geeigneten Verhältnissen bei Gegenwart von Chlorwasserstoffsäure oder Chloriden und ist dementsprechend eine chlorhaltige Substanz. Das in Hämin enthaltene Eisen ist dreiwertig. KÜSTER hat gezeigt, daß alle Hämine dieselbe prozentige Zusammensetzung haben. Die Formel des Hämins wird nun auch allgemein $C_{34}H_{32}O_4N_4FeCl$ geschrieben, wobei jedoch zu bemerken ist, daß die Anzahl der Kohlenstoffatome bisweilen sowohl in Hämin wie Hämatin zu 33 angenommen wird, eine Ansicht, welche auch von WILLSTÄTTER⁶ vertreten ist. In dem Hämin kann, wie KÜSTER, welcher die meisten und wichtigsten Arbeiten auf diesem Gebiete ausgeführt hat, zeigte,

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 44. ² HÜFNER und KÜSTER, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1904, Supplbd.; PREGL l. c. ³ Nord. Med. Arkiv 16. ⁴ Journ. of Physiol. 32 (Febr.-Heft S. XII). ⁵ Münch. med. Wochenschr. 69 (1922), S. 116. ⁶ Mit MAX FISCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 87.

das Chlor gegen Brom oder Jod, aber auch gegen Formyl und Rhodan ausgetauscht werden.

Verschiedene Hämine. Alles Hämin hat dieselbe elementäre Zusammensetzung. Nach KÜSTER kann man aber bei Anwendung verschiedener Darstellungsmethoden, wie auch aus Blut von verschiedenen Tierarten und Tieren derselben Art aber verschiedenen Alters, zwei isomere Hämine, die er α - und β -Hämin nennt, erhalten. In Übereinstimmung mit einem von K. MÖRNER herrührenden Vorschlage bezeichnet KÜSTER das nach MÖRNER'S Verfahren mit Chlorwasserstoffsäure und Alkohol (siehe unten) erhaltene Hämin als β -Hämin und das nach SCHALFEJEFF'S Verfahren mit Eisessig und Chlornatrium (siehe unten) erhaltene, als α -Hämin. Diese zwei Häminarten, wie auch ihre Brom-, Rhodan- und Formylhämine, ihre Ester und Umscheidungsprodukte, welche alle Gegenstand eingehender Untersuchungen von KÜSTER gewesen sind, kristallisieren in verschiedener Weise und zeigen in mehreren Hinsichten ein verschiedenes Verhalten.

Ester und andere Derivate. Das Hämin enthält zwei Karboxylgruppen und kann sowohl Mono- wie Dialkylester geben. Die beiden Karboxyle verhalten sich indessen nach KÜSTER nicht gleich, indem das eine frei und leicht zu verestern, das andere dagegen (schwer zu verestern) mit einem Stickstoffatom in betainartiger Bindung sich vorfindet. Dementsprechend kann man auch bei Anwendung von Methylalkohol bei dem MÖRNER'Schen Verfahren zwei isomere Monomethylester erhalten. Durch Einwirkung von kaltem Anilin auf Hämin tritt Chlorwasserstoff aus und man erhält De(hydrochlorid)hämin, das, in Chinin- oder Pyridin-Chloroform gelöst und in mit NaCl gesättigten Eisessig eingetragen zu Hämin zurückgewandelt werden kann. In ähnlicher Weise kann auch Bromwasserstoff austreten unter Bildung von De(hydrobromid)hämin, so daß man nach diesem Verfahren überhaupt De(hydrohalogen)hämine erhält. Bei der Einwirkung von Anilin, welche, wie auch das Umkristallisieren aus anderen Lösungsmitteln, welche eine chemische Umsetzung verursachen, als Umscheidung bezeichnet wird, entsteht unter anderen auch ein von KÜSTER¹ Hydroxyhämin genannter Körper von der Formel $C_{34}H_{32}O_4N_4 \cdot FeOH$. Dieser Körper soll nach ihm die Farbstoffkomponente im Methämoglobin sein und zum Unterschied von dem typischen Hämatin kann es direkt durch Chlorwasserstoffsäure in Hämin zurückverwandelt werden.

Eigenschaften. Die Häminkristalle, wie man sie gewöhnlich unter Anwendung von Eisessig erhält, stellen in größerer Menge ein blauschwarzes Pulver dar, sind aber so klein, daß sie nur mit dem Mikroskope erkannt werden können. Sie bestehen aus dunkel braungefärbten oder fast braunschwarzen, isolierten oder zu schiefen Kreuzen, Rosetten oder sternförmigen Bildungen gruppierten, länglichen, rhombischen oder spulförmigen Kriställchen. Würfelförmige Kristalle können auch vorkommen, und das Vorkommen von solchen deutet auf die Anwesenheit von β -Hämin hin. Das letztgenannte Hämin gibt nämlich auch als Ester und Bromverbindungen würfelförmige Kristalle, während das α -Hämin auch in Verbindungen, wie z. B. in dem Bromhämin, TEICHMANN'Sche Kristalle liefert. Die Häminkristalle sind unlöslich in Wasser, verdünnten Säuren

¹ Aus der älteren Literatur mögen folgende Arbeiten über Hämin erwähnt werden, nämlich: NENCKI und ZALESKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 30; NENCKI und SIEBER, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 18 u. 20 und Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 18; SCHALFEJEFF bei NENCKI und ZALESKI l. c.; K. MÖRNER, Nord. Med. Arkiv, Festband 1897, Nr. 1 u. 26 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 41; ZALESKI ebenda 37; CLOETTA, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 36. Bezüglich der Literatur über Hämin überhaupt und die zahlreichen Arbeiten von KÜSTER und seinen Mitarbeitern wird auf die Zusammenstellung des letzteren in ABDERHALDENS biochemischem Handlexikon 10 (1923) hingewiesen. Siehe auch die Arbeiten von KÜSTER in Zeitschr. f. physiol. Chem. 130, 133, 136–138, 141 und Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 56.

bei Zimmertemperatur, Alkohol, Äther und Chloroform. Von Eisessig werden sie in der Wärme etwas gelöst. In verdünnten kaustischen oder kohlen-sauren Alkalien lösen sie sich, und es entsteht neben Chloralkalien lösliches Hämatin-alkali, aus welchem das Hämatin dann mit einer Säure ausgefällt werden kann. Die in mit verdünnter Schwefelsäure angesäuertem Alkohol löslichen Hämine sind von KÜSTER als Pseudohämine bezeichnet worden.

Das Prinzip der Darstellung von Hämin in größeren Mengen nach SCHALFEJEFFS¹ Verfahren (in der Ausführung nach NENCKI und ZALESKI) ist: Eintragen des defibrinierten Blutes in mit gepulvertem Chlornatrium gesättigten Eisessig unter Erwärmung auf 90–95° C. Die Kristalle können aus heißem Chlornatrium-Eisessig (nach SCHALFEJEFF durch Auflösung in chininhaltigem Chloroform) umkristallisiert werden. Das von K. MÖRNER¹ befolgte Prinzip besteht darin, daß man das koagulierte Blutkörperchensediment mit 90–95 volumprozentigem Alkohol, dem man vorher $\frac{1}{2}$ –1 Volumprozent konzentrierte Chlorwasserstoffsäure zugesetzt hat, einige Zeit bei Zimmertemperatur stehen läßt, dann das Filtrat auf 70° C erwärmt, mit Chlorwasserstoffsäure versetzt und in der Kälte stehen läßt. Bezüglich der Darstellung vgl. man jedoch besonders die Arbeiten von KÜSTER.

Zur Darstellung von Häminkristallen im kleinen verfährt man auf folgende Weise. Das Blut wird nach Zusatz von sehr wenig Kochsalz eingetrocknet, oder auch wird das schon trockene Blut mit einer Spur Kochsalz zerrieben. Das trockene Pulver wird auf ein Objektglas gebracht, mit Eisessig befeuchtet und nun das Deckgläschen aufgelegt. Mit einem Glasstabe setzt man nun am Rande des Deckgläschens mehr Eisessig zu, bis der Zwischenraum davon vollständig ausgefüllt worden ist. Hierauf erwärmt man über einer sehr kleinen Flamme mit der Vorsicht jedoch, daß der Eisessig nicht ins Sieden gerät und mit dem Pulver an der Seite des Deckgläschens austritt. Sollten nach dem ersten Erwärmen in dem erkalteten Präparate keine Kristalle sichtbar sein, so erwärmt man von neuem, wenn nötig nach Zusatz von etwas mehr Eisessig. Nach dem Erkalten sieht man bei richtigem Arbeiten in dem Präparate eine Menge von schwarzbraunen oder fast schwarzen Häminkristallen von wechselnden Formen.

Hämatin, auch Oxyhämatin genannt, findet man bisweilen in alten Transsudaten. Es entsteht auch bei Einwirkung von Magen- und Pankreassaft auf Oxyhämoglobin und findet sich deshalb in den Darmentleerungen nach Blutungen im Darmkanale, wie auch nach Fleischkost und blutreicher Nahrung. Im Blute kommt es nach SCHUMM bei vielen Krankheiten und nach Vergiftungen mit gewissen Stoffen vor. Ähnliche Beobachtungen, namentlich nach Vergiftungen, hat auch FEIGL mitgeteilt. Im Harne, wo man es früher nur nach Vergiftung mit Arsenwasserstoff beobachtet hatte, kommt es nach SCHUMM² ebenfalls in krankhaften Zuständen vor und soll oft zu beträchtlichem Teil als Sediment auftreten.

In der Zusammensetzung unterscheidet sich das Hämatin von dem Hämin dadurch, daß es statt 1 Atom Cl 1 Mol. OH enthält, und wenn man wie in dem Hämin 34 Kohlenstoffatome annimmt, würde also die Formel $C_{34}H_{33}O_5N_4Fe$ sein.

Bei der Auflösung des Hämins in Alkali findet nach KÜSTER eine Umlagerung im Moleküle statt, es wird ein Molekül Wasser aufgenommen und das Hämatinnatriumsalz hat nach ihm die Formel $C_{34}H_{33}Na_2O_6N_4Fe$. Bei Säurezusatz zu der alkalischen Hämatinlösung findet wieder Wasserabspaltung statt und das ausfallende Hämatin soll keine einheitliche Substanz sein.

v. ZEYNEK hat durch Verdauung von Oxyhämoglobinlösung mit Pepsinsalzsäure ein Hämatin dargestellt, aus welchem er dann ein Hämin erhielt. Da dieses Hämatin v. ZEYNEKS leicht in Hämin übergeht, während man im allgemeinen das gewöhnliche, aus Hämin dargestellte Hämatin nicht in Hämin hat zurückverwandeln können, betrachtet KÜSTER die beiden Hämatine als nicht identisch. Das Verdauungshämatin ZEYNEKS dürfte nach KÜSTER als Hydroxyhämin anzusprechen sein. Das aus Blut mit konzentrierter Natronlauge erhaltene Hämatin läßt sich nach A. HAMSİK leicht in Hämin überführen.

Rückbildung von Hämin aus Hämatin. Nach PILOTY und EPPINGER³ soll eine reichliche Rückbildung von Hämin aus dem gewöhnlichen (aus Hämin

¹ Vgl. Fußnote 1 S. 228. ² O. SCHUMM, Zeitschr. f. physiol. Chem. 80, 87 u. 97; J. FEIGL, Bioch. Zeitschr. 74 u. 85. ³ R. v. ZEYNEK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 30 u. 49; A. HAMSİK ebenda 80; KÜSTER ebenda 66 und Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 43; PILOTY, Annal. d. Chem. u. Pharm. 377; EPPINGER, Unters. über den Blutfarbstoff. Dissert. München 1907.

dargestellten) Hämatin möglich sein, was jedoch nicht mit den Erfahrungen von KÜSTER und auch anderen Forschern stimmt. Dagegen kann man, wie WILLSTÄTTER und MAX FISCHER¹ gezeigt haben, aus dem kristallisierten Hämatingdimethylester, in Äther gelöst, durch Einwirkung von verdünnter Chlorwasserstoffsäure den kristallisierenden Hämindingimethylester gewinnen. H. FISCHER und K. SCHNELLER² ist es gelungen, auf einem Umweg, nämlich durch Überführung des amorphen Hämatins in Hämochromogen, das erstere in kristallisiertes Hämin zu überführen. Daß man das typische Hämatin nicht in Hämin, jedenfalls lange nicht quantitativ zurückverwandeln kann, liegt wohl daran, daß nach KÜSTER die beiden Stoffe einen wesentlich verschiedenen inneren Bau haben.

Das Hämatin enthält zwei Karboxylgruppen und eine Hydroxylgruppe, die an dem Eisen gebunden zu sein scheint und bei der Häminbildung durch Chlor ersetzt wird. Durch die Karboxylgruppen kann es sowohl Salze mit Metallen wie auch Alkylderivate bilden, welche letztere von NENCKI und ZALESKI und besonders von KÜSTER³ studiert worden sind. Das Hämatin löst sich in konzentrierter Schwefelsäure und geht dabei unter Abspaltung von Eisen in Hämatoporphyrin über. Beim Erhitzen liefert das trockene Hämatin reichlich Pyrrol. Die bei Oxydation oder Reduktion aus dem Hämatin entstehenden Produkte und die daran sich anknüpfende Frage von der Konstitution desselben sollen im Zusammenhang mit der Besprechung der Porphyrine abgehandelt werden.

Eigenschaften. Das Hämatin ist amorph, schwarzbraun oder blauschwarz. Es kann ohne Zersetzung auf 180° C erhitzt werden; beim Verbrennen hinterläßt es einen aus Eisenoxyd bestehenden Rückstand. In Wasser, verdünnten Säuren, Alkohol, Äther und Chloroform ist es unlöslich, löst sich aber ein wenig in warmem Eisessig. In angesäuertem Alkohol oder Äther löst es sich. In Alkalien, selbst in sehr verdünntem Alkali, löst es sich leicht. Die alkalischen Lösungen sind dichroitisch; in dickeren Schichten erscheinen sie in durchfallendem Lichte rot, in dünnen Schichten grünlich. Von Kalk oder Barytwasser, wie auch von Lösungen der neutralen Salze der Erdalkalien werden die alkalischen Lösungen gefällt. Die sauren Lösungen sind stets braun. Aus dem Hämin erhält man es durch Lösung des ersteren mit Alkali und Ausfällung mit einer Säure.

Absorptionsspektren. Eine saure Hämatinglösung (Spektraltafel 4) absorbiert am schwächsten den roten und am stärksten den violetten Teil des Spektrums. Die Lösung zeigt zwischen C und D einen recht scharfen Streifen, dessen Lage jedoch mit der Art des sauren Lösungsmittels etwas wechselt. In Lösungen mit Essigsäure oder Oxalsäure liegt er bei etwa $\lambda = 642$ und bei Gegenwart von Mineralsäure bei etwa $\lambda = 650$. Zwischen D und F findet sich ein zweiter, viel breiter, weniger scharf begrenzter Streifen, welcher bei passender Verdünnung in zwei Streifen sich auflöst. Der eine, zwischen b und F neben F gelegene, ist dunkler und breiter, der andere, zwischen D und E, nahe an E gelegene, ist heller und weniger breit. Endlich beobachtet man auch bei einer passenden Verdünnung einen vierten, sehr schwachen, zwischen D und E, neben D gelegenen Streifen. Das Hämatin kann also in saurer Lösung vier Absorptionsstreifen zeigen; gewöhnlichenfalls sieht man aber recht deutlich nur den Streifen zwischen C und D und den breiten dunklen Streifen — bzw. die zwei Streifen — zwischen D und F. In alkalischer Lösung (Spektraltafel 5) zeigt das Hämatin einen breiten Absorptionsstreifen, welcher zum unverhältnismäßig größten Teil zwischen C und D gelegen ist, sich aber ein wenig über die Linie D nach rechts in den Raum zwischen D und E hinein erstreckt. Da die Lage der Hämatingstreifen im

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 87. ² Ebenda 128. ³ M. NENCKI und J. ZALESKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 30; W. KÜSTER, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 43 u. 45 und die vorher zitierten Arbeiten.

Spektrum eine recht veränderliche ist, können die entsprechenden Wellenlängen nicht genau angegeben werden.

Mesohämin, $C_{34}H_{36}O_4N_4FeCl$, ist ein Stoff, den man am einfachsten nach H. FISCHER und AM. HAHN durch direkte Wasserstoffaddition an Hämin bei Gegenwart von kolloidalem Palladium erhält. Es ist aber auch in anderer Weise von anderen Forschern, und zwar von ZALESKI¹ als erstem aus Mesoporphyrin (vgl. unten), dessen Eisenverbindung es ist, dargestellt worden. Es hat sein größtes Interesse durch seine Beziehung zu dem Mesoporphyrin.

Porphyrine. Mit diesem Namen bezeichnet man eine Gruppe von untereinander sehr nahe verwandten, eisenfreien, komplizierten Pyrrolfarbstoffen, die man sowohl aus Blutfarbstoff wie aus Chlorophyll dargestellt hat und die durch ihre Farbe und Absorptionsspektren ausgezeichnet sind. Der am längsten bekannte Farbstoff dieser Gruppe ist das zuerst von HOPPE-SEYLER durch Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure auf Blutfarbstoff erhaltene und näher studierte Hämatoporphyrin. Das längst bekannte, aus Chlorophyll dargestellte Porphyrin ist das Phylloporphyrin. Unter den Porphyrinen sind, außer dem oben genannten HOPPE-SEYLERschen (bzw. dem NENCKISCHEN) Hämatoporphyrin, zu nennen: die durch chemische Eingriffe aus Blutfarbstoff (Hämin) gewonnenen zwei Stoffe Mesoporphyrin und Hämaporphyrin, einige von SCHUMM und Mitarbeitern dargestellte künstliche Blutporphyrine und besonders die natürlichen Porphyrine, Koproporphyrin, Uroporphyrin, Ooporphyrin, Turacin [PAPENDIECKS (KÄMMERERS) Darmporphyrin] und Wurmporphyrin. Besonders erwähnenswert ist auch das sowohl aus Blut- wie Blattfarbstoff erhaltene sog. Stammoporphyrin, das Ätioporphyrin.

Die Porphyrine sind wie oben gesagt durch ihre Farbe und ihre Absorptionsspektren gekennzeichnet. Sie geben mit Schwermetallen Komplexverbindungen, die ein anderes Spektrum als die entsprechenden Porphyrine zeigen. Unter diesen Komplexverbindungen sind von besonderem Interesse die Eisenverbindungen, welche wie Hämine sich verhalten und bei Einwirkung von Pyridin und Hydrazinhydrat das entsprechende Hämochromogen liefern. Bezüglich der Giftwirkung (siehe unten) zeigen verschiedene Porphyrine ein wesentlich verschiedenes Verhalten.

Hämatoporphyrin, $C_{34}H_{36}N_4O_6$, hat man künstlich aus Blutfarbstoff, resp. Hämin oder Hämatin erhalten. Das früher von verschiedenen Forschern spurenweise im normalen Harn oder bei gewissen Tieren gefundene Hämatoporphyrin, scheint zu der Gruppe der natürlichen Porphyrine zu gehören. Dasselbe gilt von dem nach Vergiftungen wie unter pathologischen Verhältnissen im Harn auftretende Porphyrin. Reines, kristallisiertes Hämatoporphyrin, als Chlorwasserstoffverbindung, erhielten zuerst NENCKI² und Mitarbeiter durch Einwirkung von mit Bromwasserstoff gesättigtem Eisessig auf Häminkristalle.

Bei der eben genannten Darstellung des Hämatoporphyrins aus Hämin wird das Eisen abgespalten, und es werden 2 Sauerstoffatome aufgenommen. Über den hierbei stattfindenden Vorgang ist man noch nicht ganz im klaren. Aus den Untersuchungen von KÜSTER und P. DEHLE³, wie von WILLSTÄTTER und MAX FISCHER⁴ weiß man jedoch, daß zuerst halogenierte Zwischenprodukte entstehen, aus denen dann das Hämatoporphyrin durch Eintritt von Hydroxyl statt des Broms hervorgeht.

Verbindungen. Das Hämatoporphyrin gibt, wie oben erwähnt, eine (in langen braunroten Nadeln) kristallisierende Chlorwasserstoffverbindung. WILLSTÄTTER und MAX FISCHER⁴ haben das freie Hämatoporphyrin aus Äther als glänzende violette Kristallisation erhalten, die aus schön gerundeten, in der Durchsicht rotbraunen Blättchen bestand. Von dem Hämatoporphyrin sind mehrere Ester bekannt, und es bildet kristallisierende Tetramethylverbindungen. Es gibt eine schwer lösliche, kristallisierende Natriumverbindung, und es sind

¹ H. FISCHER und AM. HAHN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 91; ZALESKI ebenda 43.

² F. HOPPE-SEYLER, Med.-chem. Unters. S. 528; NENCKI und SIEBER, Monatsh. f. Chem. 9 und Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 18, 20 u. 24; mit ZALESKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 30.

³ Ebenda 86. ⁴ Ebenda 87.

auch Verbindungen mit schweren Metallen bekannt. Unter diesen soll nach MILROY¹ die Zinnverbindung infolge ihrer Beständigkeit und der Schärfe ihres Spektrums zum Nachweis von Blut sehr geeignet sein. Von großer Wichtigkeit für den Nachweis und die Erkennung der verschiedenen Porphyrine sind die optischen Eigenschaften ihrer Lösungen.

Die sauren alkoholischen Lösungen haben eine prachtvolle Purpurfarbe, die bei Zusatz von größeren Säuremengen violettblau wird. Die alkalischen Lösungen sind ebenfalls, wenigstens bei nicht zu großem Alkaligehalte, von einer schön roten Farbe.

Absorptionsspektren. Eine von Salzsäure oder Schwefelsäure saure, alkoholische Hämatoporphyrinlösung zeigt zwei Absorptionsstreifen (Spektraltafel 7), von denen der eine, welcher schwächer und weniger breit ist, zwischen C und D, nahe an D gelegen ist. Der zweite, welcher dunkler, schärfer und breiter als jener ist, liegt etwa in der Mitte zwischen D und E. Von diesem Streifen erstreckt sich rotwärts eine Absorption, die mit einem dunkleren Rande endet, welcher als ein dritter Streifen zwischen den beiden anderen aufgefaßt werden kann. Nach SCHUMM, welcher sehr genaue Untersuchungen der Spektren verschiedener Porphyrine gemacht hat, zeigt das Spektrum des Hämatoporphyrins, in wässriger Lösung mit 25% Chlorwasserstoffsäure, fünf Streifen, von denen nur zwei genau bestimmbar sind, und bei der stärksten Verdünnung nur einen sechsten Streifen in violett.

Eine verdünnte alkalische Lösung zeigt vier Streifen, einen zwischen C und D, einen zweiten, breiteren um D herum mit dem größten Teile zwischen D und E, einen dritten zwischen D und E fast an E und endlich einen vierten, breiten und dunklen Streifen zwischen b und F. Die Lage der Hämatoporphyrin-streifen im Spektrum kann je nach der Darstellungsweise und anderen Verhältnissen etwas wechseln, so daß die Streifen nicht immer derselben Wellenlänge entsprechen. Nach Zusatz von alkalischer Chlorzinklösung verändert sich das Spektrum der alkalischen Hämatoporphyrinlösung mehr oder weniger rasch² und zuletzt erhält man ein Spektrum mit nur zwei Streifen, dem einen um D herum und dem anderen zwischen D und E.

Da die verschiedenen Porphyrine recht ähnliche Spektren geben, die nur bei sehr sorgfältiger Arbeit nach exakten Methoden zu unterscheiden sind und da sie in einem Lehrbuche von diesem Umfange nicht Platz finden können, muß bezüglich derselben auf die sehr genauen und sorgfältigen Arbeiten von SCHUMM³ und H. FISCHER (siehe die Literaturhinweise unten) hingewiesen werden.

Giftwirkungen. Von besonderem Interesse ist die von W. HAUSMANN⁴ entdeckte und dann von ihm und anderen Forschern (auch an anderen Porphyrinen) studierte Giftwirkung des Hämatoporphyrins sowohl auf niedere Organismen (Paramäcien) wie auf Blutkörperchen und Warmblüter. Diese Giftwirkung ist eine photobiologische Sensibilisation. Paramäcien, die in einer Lösung von Hämatoporphyrin im Dunkeln beliebig lange lebten, gingen in derselben Lösung bei Belichtung rasch zugrunde. Rote Blutkörperchen in Hämatoporphyrinlösung wurden durch Belichtung alsbald aufgelöst. Weiße Mäuse, denen Hämatoporphyrin subkutan beigebracht wurde, zeigten im Lichte typische Krankheitserscheinungen und konnten sogar zugrunde gehen, während die im Dunkeln gehaltenen Tiere gesund blieben. FR. MEYER-BETZ⁵ hat dann in einem Selbstversuche gezeigt, daß Gegenwart von Hämatoporphyrin im Blute des Menschen zu einer hochgradigen Sensibilisierung führt. Über die Wirkung anderer Porphyrine siehe unten.

¹ Bioch. Journ. 12. ² Vgl. HAMMARSTEN, Skand. Arch. f. Physiol. 3 und GARROD, Journ. of Physiol. 13. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 90, 98 (S. 171) u. 136. ⁴ Bioch. Zeitschr. 30, 67 u. 77. ⁵ Deutsch. Arch. f. klin. Med. 112.

Bezüglich der Darstellung des Hämatoporphyrins wird auf das Handbuch von HOPPE-SEYLER-THIERFELDER, 9. Aufl., auf die in den Fußnoten zitierten Originalarbeiten oder auf H. FISCHER in OPPENHEIMERS Handbuch d. Bioch., 2. Aufl., I, S. 359 hingewiesen. Vgl. auch O. SCHUMM, Zeitschr. f. physiol. Chem. 132.

Mesoporphyrin, $C_{34}H_{38}N_4O_4$, erhielten NENCKI und ZALESKI durch gelinde Reduktion des Hämins in Eisessig mit Jodwasserstoff und Jodphosphonium. Es wurde später nach einem anderen Verfahren von H. FISCHER und H. RÖSE¹ erhalten.

Das Mesoporphyrin kristallisiert und gibt mit Chlorwasserstoffsäure eine kristallisierende Verbindung. Unter den Metallverbindungen ist besonders die mit Eisen von Interesse, indem sie, wie oben erwähnt, mit Mesohämin identisch ist. Das Natriumsalz ist unlöslich in $\frac{1}{10}$ -Natronlauge, von welcher die entsprechende Hämatoporphyrinverbindung gelöst wird. Von dem Mesoporphyrin kennt man mehrere kristallisierende Ester und ferner sowohl Tetrachlor- wie Tetrabrommesoporphyrin. Die Absorptionsspektren haben fast dasselbe Aussehen wie die des Hämatoporphyrins. In saurer Lösung (25% Chlorwasserstoffsäure) liegen jedoch die Absorptionsstreifen des Mesoporphyrins nach SCHUMM² etwa $2,5 \mu\mu$ weiter nach violett und in alkalischer Lösung sind die Unterschiede noch etwas größer. Nach H. FISCHER und MEYER-BETZ³ hat das Mesoporphyrin eine schwächere sensibilisierende Wirkung. Es wirkt jedoch kräftiger als die natürlichen Porphyrine, Kopro- und Uroporphyrin.

Mesoporphyrinogen, $C_{34}H_{42}N_4O_4$, die Leukoverbindung des Mesoporphyrins, erhielten H. FISCHER und Mitarbeiter⁴ durch mehrtägige Einwirkung von Eisessig-Jodwasserstoff (in Gegenwart von Jodphosphonium) auf Hämin bei Zimmertemperatur. Es ist eine kristallisierende, farblose Substanz, die aus Hämatoporphyrin und Mesoporphyrin (nicht aus Hämin) bei alkalischer Reduktion mit Natriumamalgam entsteht und durch Luftoxydation oder durch Oxydation in anderer Weise leicht in Mesoporphyrin zurückgewandelt wird. Es wirkt (auf Meerschweinchen) sensibilisierend, aber schwächer als Hämatoporphyrin.

Hämoporphyrin von der Formel $C_{33}H_{36}N_4O_4$ oder $C_{33}H_{38}N_4O_4$ nach WILLSTÄTTER und MAX FISCHER⁵, welche es aus Hämatoporphyrin durch Reduktion in konzentrierter methylalkoholischer Kalilauge und Pyridin bei $200^\circ C$ erhielten, kristallisiert und hat sein besonderes Interesse als Ausgangsmaterial für die Darstellung des Ätioporphyrins aus Blutfarbstoff.

Künstliche, chloroformlösliche Porphyrine haben SCHUMM und seine Mitarbeiter A. PAPENDIECK und P. LIST⁶ durch Einwirkung von Chlorwasserstoffsäure und auch anderen Säuren auf sauerstoffreiches Blut oder Schwefelwasserstoffblut dargestellt. Diese Porphyrine, welche aus dem sauren Blutgemenge von Chloroform aufgenommen werden, aber auch in von der Säure befreitem Chloroform sich lösen, sind spektroskopisch und auch in anderer Hinsicht untersucht worden. SCHUMM⁷ hat neuerdings durch Einwirkung von überschüssiger rauchender Chlorwasserstoffsäure auf sauerstoffreiches Blut als primäres porphyrinartiges Abbauprodukt des Hämoglobins ein chloroformlösliches Rohporphyrin, α -Hämatoporphyrinoidin genannt, erhalten, aus dessen Methylester er durch Verseifung das entsprechende chloroformlösliche α -Hämatoporphyrin erhielt. Aus der eingehenden Untersuchung dieser beiden Stoffe ergab sich als wichtigstes Resultat folgendes.

Das α -Hämatoporphyrin ist von dem künstlichen Hämatoporphyrin (von HOPPE-SEYLER, NENCKI und HAMSİK) wie auch von dem Mesoporphyrin und den natürlichen Porphyrinen, Kopro- und Uroporphyrin, wesentlich verschieden. Dagegen war es, wenn auch vielleicht mit ihnen nicht identisch, jedenfalls außerordentlich ähnlich einem von SCHUMM in kühl aufbewahrttem Fleisch und Organen von Säugetieren gefundenen chloroformlöslichen Porphyrin, ferner dem von ihm und Mitarbeitern aus Schwefelhämoglobin oder Kohlensäurehämoglobin durch Aufspaltung mit Chlorwasserstoffsäure dargestellten porphyrinartigen Farbstoff und endlich auch den unten zu besprechenden Porphyrinen — dem Porphyrin von PAPENDIECK, von KÄMMERER und dem Ooporphyrin. Bezüglich der Eigenschaften des α -Hämatoporphyrins und seiner Spektren in verschiedenen Lösungsmitteln wird auf den Originalaufsatz hingewiesen.

Von besonderem Interesse sind die „natürlichen“ Porphyrine, unter welchen in erster Linie das Kopro- und Uroporphyrin zu nennen sind.

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 87; NENCKI und ZALESKI, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 34. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 90. ³ Ebenda 82. ⁴ Ebenda 84. ⁵ Ebenda 87. ⁶ Ebenda 132, 134, 135. ⁷ Ebenda 139.

Koproporphyrin (Kotporphyrin), $C_{36}H_{36}N_4O_8$, und **Uroporphyrin** (Harnporphyrin), $C_{40}H_{36}N_4O_{16}$, sind zwei zuerst von HANS FISCHER¹ in einem Falle von angeborener Porphyrinurie aus Harn und Kot isolierte und dann eingehend studierte Porphyrine. Nach SCHUMM² ist auch der im Knochen bei Porphyrinuria congenita vorkommende Farbstoff, nach dem spektroskopischen Verhalten zu urteilen, Uroporphyrin. Auch nach Vergiftung mit Trional hat man (A. ELLINGER und O. RIESSER)³ das Uroporphyrin im Harne nachgewiesen, und wahrscheinlich kommen die beiden Porphyrine im Harne nach Sulfonalvergiftung vor. Außer den oben erwähnten sind auch mehrere andere Fälle von Porphyrinurie studiert worden.

Bezüglich des Vorkommens dieser zwei Farbstoffe scheint es, als würde bei den chronischen Porphyrinurien und bei reichlicher Porphyrinausscheidung das Uroporphyrin das charakteristische Merkmal sein (H. FISCHER und K. SCHNELLER)⁴, während in den gelinden Fällen ausschließlich oder überwiegend Koproporphyrin vorkommt (SCHUMM). Das Harnporphyrin nach Bleivergiftung ist nach SCHUMM⁵ Koproporphyrin, und ähnliches gilt wahrscheinlich auch für das schon von älteren Forschern, namentlich GARROD, studierte, in normalem Harne in sehr kleinen Mengen vorkommende Porphyrin, denn der Harn enthält hierbei höchstens sehr geringfügige Mengen Uroporphyrin. In Blutserum nicht nur bei Porphyrinurie, sondern auch in mehreren Fällen in normalem Serum haben FISCHER und W. ZERWECK⁶ Koproporphyrin nachgewiesen. Auch Übergangsformen zwischen Kopro- und Uroporphyrin scheinen dabei vorhanden zu sein können. Aus Muskeln und anderen Organen haben FISCHER und Mitarbeiter⁷ durch Fäulnis oder sterile Autolyse Koproporphyrin (nebst anderem Porphyrin) erhalten. Bemerkenswert ist der von FISCHER geführte Nachweis von Koproporphyrin in Fischfleisch und in Vegetarierharn und -kot, also bei ganz fleischfreier Kost. Das Koproporphyrin kommt, wie FISCHER und Mitarbeiter gezeigt haben, auch im Pflanzenreiche, in Kokosnußmilch, in Gräsern und auch in der Hefe⁸ vor. Von großem Interesse und ganz besonders wichtig ist der von FISCHER und H. FINN⁹ geführte Nachweis, daß die Hefe einer kräftigen Koproporphyrinsynthese mächtig ist.

Beziehungen der zwei Porphyrine zueinander. Das Koproporphyrin enthält vier und das Uroporphyrin acht Karboxylgruppen, und beide können von derselben Grundsubstanz, $C_{33}H_{36}N_4O_2$, hergeleitet werden. FISCHER hat auch aus dem Uroporphyrinmethylester durch Abspaltung von vier Karboxylgruppen den Koproporphyrinmethylester erhalten und er hat auch, mit ZERWECK¹⁰, das Uroporphyrin durch Erhitzen mit Chlorwasserstoffsäure von 1% unter Druck zu Koproporphyrin abbauen können. Nach FISCHER ist das Koproporphyrin die primäre Substanz, aus welcher im Tierkörper durch Angliederung von vier Karboxylgruppen das mehr harnfähige Uroporphyrin entsteht. Aus beiden Porphyrinen hat man die Leukoverbindungen dargestellt.

Aufspaltungsprodukte. Bei vollständiger reduktiver Aufspaltung liefern diese zwei Porphyrine im Gegensatz zu Hämatoporphyrin und anderen aus typischem Blutfarbstoff dargestellten Porphyrinen keine Basenfraktion. Das Koproporphyrin gab hierbei Hämopyrrolkarbonsäure (siehe unten) und das Uroporphyrin eine karboxylierte Hämopyrrolkarbonsäure. Durch Oxydation hat man aus ihnen Hämaminsäure (siehe unten), bzw. karboxylierte Hämaminsäure erhalten.

Mutterfarbstoff der zwei Porphyrine. Der Grund, warum diese zwei Porphyrine andere Abbauprodukte als das Hämatoporphyrin und gewisse

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 95—98. ² Die Arbeiten von SCHUMM findet man ebenda: 90, 96, 98, 105, 119, 126, 132, 136, 139, 141. ³ Ebenda 98. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 130. ⁵ Ebenda 119, 126, 136. ⁶ Ebenda 132 u. 137. ⁷ Ebenda 135, 138, 139. ⁸ Ebenda mit K. SCHNELLER 135 und J. HILGER 138. ⁹ Ebenda 140. ¹⁰ Ebenda 137.

andere aus Blutfarbstoff erhaltliche Porphyrine geben, liegt nach FISCHER wahrscheinlich darin, daß sie von einem anderen Mutterfarbstoff herkommen. Nach der Annahme FISCHERS soll die Hämatoporphyrin-Gruppe von dem gewöhnlichen Hämoglobin (als A-Hämoglobin oder Hämoglobintyp bezeichnet) abstammen, während die Koproporphyrin-Gruppe von einem anderen, in Muskeln und anderen Organen, wie es scheint auch im Blute, regelmäßig in viel geringerer Menge als das gewöhnliche Hämoglobin, vorkommenden Farbstoff, vorläufig als B-Hämoglobin oder Koproglobintyp bezeichnet, herrühren soll. Die Untersuchungen bezüglich dieser Frage sind jedoch noch nicht zu Ende geführt worden (vgl. weiter unten).

Eigenschaften. Beide Porphyrine kristallisieren und geben auch kristallisierende Ester. Der Methylester des Koproporphyrins schmilzt bei 250° , der des Harnporphyrins bei 293° C. Der Methylester des Koproporphyrins gibt auch ein schön kristallisierendes, komplexes Kupfersalz, welches bei 284° schmilzt, während das entsprechende Kupfersalz des Uroporphyrins bis 305° C noch keinen Schmelzpunkt zeigt.

Amorphes Koproporphyrin löst sich auch nach langem Aufbewahren im Exsikkator leicht und restlos in Wasser auf, während betreffend das Uroporphyrin dies nur bei frisch dargestellten Präparaten in feuchtem Zustande gelingt. Bezüglich der Löslichkeitsverhältnisse zeigen die beiden reinen, kristallisierten Porphyrine sonst keinen anderen wesentlichen Unterschied als den, daß das Koproporphyrin in Äther und in Eisessig, besonders in warmem, verhältnismäßig leicht löslich, das Uroporphyrin dagegen fast unlöslich ist, was für den Nachweis und die Trennung beider von Bedeutung ist. Beide sind sonst unlöslich in den gewöhnlichen Lösungsmitteln, außer Pyridin. Sie sind mit Hilfe von Bikarbonat löslich in Wasser.

Über die Absorptionsspektren, welche sowohl demjenigen des Hämato- wie des Mesoporphyrins und einiger anderen Porphyrine sehr ähnlich sind, liegen besonders genaue Untersuchungen und Angaben von SCHUMM vor. Er hat auch einige neue spektroskopisch-chemische Proben zur Unterscheidung der Methylester der beiden Porphyrine angegeben. (Vgl. besonders: Zeitschr. f. physiol. Chem. 90 und 136.)

Sowohl das Kopro- wie das Uroporphyrin wirkt giftig und das Koproporphyrin zweimal so giftig wie das Uroporphyrin beim Aufenthalt der Tiere im Dunkeln. Im Lichte ist umgekehrt das Uroporphyrin viel giftiger als das Koproporphyrin.

Bezüglich der Darstellung dieser Porphyrine aus Harn oder Kot und ihres Verhaltens im Harn wird auf die zitierten Arbeiten von H. FISCHER und O. SCHUMM hingewiesen.

Darmporphyrin (von A. PAPENDIECK). In Menschenfäzes nach blut(fleisch)haltiger Nahrung fand PAPENDIECK neben Koproporphyrin ein neues Porphyrin, welches wahrscheinlich mit einem von J. SNAPPER¹ bei Darmblutungen gefundenen Porphyrin identisch ist. Das Porphyrin PAPENDIECKS, welches einigen von SCHUMM und Mitarbeitern künstlich dargestellten Porphyrinen, jedenfalls spektroskopisch, sehr ähnlich ist, unterscheidet sich von Uro- und Koproporphyrin durch Löslichkeit in Chloroform und durch ein abweichendes Spektrum, indem in den verschiedenen Lösungsmitteln die Streifen wesentlich weiter gegen Rot als in dem Spektrum der zwei letztgenannten verlagert sind. Diesem Porphyrin sehr ähnlich und, wie neuere Untersuchungen von FISCHER gezeigt haben, mit ihm identisch ist ein von H. KÄMMERER² durch Einwirkung von Stuhl Bakterien auf mit Bouillon verdünntes Blut erhaltenes Porphyrin,

¹ Zit. von PAPENDIECK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 128. ² Zit. von FISCHER und SCHNELLEB ebenda 130.

welches H. FISCHER und K. SCHNELLER kristallisiert erhielten und näher studiert haben. Im Darminhalte von gesunden Personen nach Bluteinnahme konnten sie es nachweisen, es ging aber nicht in den Harn über. Es wirkte sensibilisierend auf Paramäcien, nicht aber auf Menschen.

Die Entstehungsweise der Darmporphyrine ist nach PAPENDIECK¹ noch etwas unklar und er hat Wahrscheinlichkeitsbeweise für die Entstehung der Darmporphyrine auch aus Gallenfarbstoff angeführt.

Ooporphyrin. FISCHER und F. KÖGL² haben den von SORBY Oorhodein genannten und auch von anderen Forschern studierten, porphyrinähnlichen Farbstoff der Vogeleierschalen untersucht. Den aus Möveneierschalen und später auch aus Kiebitzeierschalen dargestellten kristallisierenden Farbstoff nannten sie Ooporphyrin. Dieses Porphyrin gibt bei gemäßiger Reduktion mit Eisessig-Jodwasserstoff Mesoporphyrin und mit Eisessig-Bromwasserstoff Hämatorporphyrin und bei reduktiver Aufspaltung liefert es sowohl eine Basen- wie eine Säurefraktion. Es gehört also zu dem Hämoglobintypus (A) und ist vielleicht ein Zwischenprodukt bei der Bildung von Gallenfarbstoff aus Blutfarbstoff. Es enthält nur zwei Karboxylgruppen. Durch vergleichende Untersuchungen in verschiedenen Richtungen hat ferner FISCHER mit KÖGL gezeigt, daß sowohl KÄMMERERS Porphyrin wie PAPENDIECKS aus Schwefelwasserstoffblut durch Säurewirkung erhaltene Porphyrin mit dem Ooporphyrin identisch ist. Aus den beiden erstgenannten konnten sie nämlich ebenso wie aus Ooporphyrin Mesoporphyrin und Hämatorporphyrin erhalten und sie fanden, daß das komplexe Eisensalz des Esters der beiden Porphyrine mit dem Eisenkomplexsalze des Ooporphyrinesters identisch ist. Diese drei Porphyrine gehören also zu dem Hämoglobintypus A, während Kopro- und Uroporphyrin zu dem Hämoglobintypus B (Koproglobintypus) gehören. In den allerneuesten Untersuchungen von FISCHER und Mitarbeitern³ sind weitere Beweise für die Identität des Ooporphyrins mit den obengenannten Porphyrinen von PAPENDIECK und KÄMMERER wie auch einigen Porphyrinen SCHUMMS geliefert worden. Es dürfte also nunmehr schwer sein, einen bestimmten Unterschied zwischen natürlichen und künstlichen Porphyrinen zu machen, wogegen kein Zweifel darüber bestehen kann, daß das Kopro- und Uroporphyrin anderen Ursprungs als die übrigen Porphyrine sind.

Turacin, der in den Federn gewisser Helmvögel vorkommende Farbstoff ist nach FISCHER und HILGER⁴ das komplexe Kupfersalz des Uroporphyrins. Sie haben dies in zweifacher Weise bewiesen. Sie haben einerseits das synthetische Kupfersalz des Uroporphyrins dargestellt und eine vollkommene Übereinstimmung mit dem Turacin gefunden. Auf der anderen Seite haben sie durch Natriumamalgam das komplex gebundene Metall aus dem Turacin abspalten können und dann auf dem Umwege über die Leukoverbindung und Luftoxydation den kristallisierenden Ester des Uroporphyrins dargestellt.

Infolge einer alten Angabe von MAC MUNN, daß in dem Integument von Regenwürmern Hämatorporphyrin vorkommen soll, haben FISCHER und O. SCHAUMANN⁵ das fragliche Pigment bei *Eisenia foetida* untersucht. Die Natur dieses Wurmporphyrins hat man jedoch noch nicht ermitteln können.

Ätioporphyrin, $C_{31}H_{36}N_4$, ist ein kristallisierendes Abbauprodukt der Porphyrine, welches WILLSTÄTTER sowohl aus Chlorophyll wie aus Blutfarbstoff dargestellt hat und welches von ihm als gemeinsame Stammsubstanz der Porphyrine betrachtet wird.

Das Chlorophyll ist der Phytol-Monomethylester einer, Chlorophyllin genannten Trikarbonsäure von der Formel $C_{34}H_{36}O_6N_4Mg$ oder $C_{34}H_{34}O_6N_4Mg$, welche Magnesium in komplexer Bindung enthält und deren eine Karboxylgruppe mit dem Alkohol Phytol,

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 140. ² Ebenda 131 (Literatur) und 138. ³ Ebenda 142. ⁴ Ebenda 128 u. 138. ⁵ Ebenda 128.

$C_{20}H_{40}O$, verestert ist. Aus den Chlorophyllinsalzen entstehen durch Alkalieinwirkung andere Karbonsäuren, Phylline genannt, die nach Entfernung des Magnesiums durch eine Säure die Porphyrine der Chlorophyllreihe darstellen. Das längst bekannte dieser Porphyrine ist das Phylloporphyrin, welches von SCHUNCK¹ und MARCHLEWSKI vielseitig studiert worden ist. Ein anderes Porphyrin der Chlorophyllreihe ist das von WILLSTÄTTER und A. PFANNENSTIEL² dargestellte, mit dem obengenannten Hämoporphyrin isomere Rhodoporphyrin. Durch Einführung von Magnesium in das Hämoporphyrin haben WILLSTÄTTER und M. FISCHER³ das entsprechende Phyllin erhalten, und durch Erhitzen von dem Kaliumsalze dieses Phyllins mit Natronkalk gelang es ihnen, unter Abspaltung der beiden Carboxylgruppen, das Ätioporphyrin zu erhalten. Da WILLSTÄTTER das letztere schon früher aus Chlorophyllderivaten dargestellt hatte, war hiermit zum ersten Male ein gemeinsames, hochmolekulares Abbauprodukt der beiden Farbstoffe erhalten und damit die nahe Verwandtschaft von Blut- und Blutfarbstoff sicher bewiesen.

Das Ätioporphyrin hat durch die neuesten Untersuchungen von FISCHER und HILGER⁴ ein erhöhtes Interesse gewonnen. Nach demselben Prinzipie wie WILLSTÄTTER haben sie nämlich aus dem Uroporphyrin (bzw. Koproporphyrin) ein mit WILLSTÄTTERS Ätioporphyrin identisches Uro-Ätioporphyrin erhalten. In diesem Falle entstand aber das Ätioporphyrin durch Dekarboxylierung ohne Änderung im Farbstoffmoleküle, während bei der Darstellung aus Blut- oder Blutfarbstoff erst gewisse Veränderungen im Kerne zustande kommen müssen. Die Identität von Uro(Kopro)-Ätioporphyrin mit dem Ätioporphyrin aus Blut- und Blutfarbstoff ist durch die neuesten Untersuchungen von FISCHER und RICH. MÜLLER⁴ noch weiter gesichert worden. Durch diese neuen Untersuchungen ist ein Zusammenhang zwischen den Porphyrinreihen A und B gesichert und die Brücke zum Chlorophyll auf einen sicheren Boden gestellt. Die von FISCHER aufgestellte Hypothese, daß sowohl Blut- wie Blutfarbstoff aus dem Koproporphyrin stammen können, hat hierdurch eine Stütze gewonnen; und da die Hefe Koproporphyrin synthetisch aufbaut, kann man nach FISCHER die Arbeitshypothese aufstellen, daß die Hefe ein Bindeglied zwischen Tier- und Pflanzenwelt sei und daß dann der sowohl in der Blut- wie in der Blutfarbstoffreihe bestehende Dualismus (die Typen A und B) zustande kommt.

Infolge der nahen Verwandtschaft des Blutfarbstoffes mit sowohl den Gallenfarbstoffen wie dem Chlorophyll ist die Frage von der Konstitution des Hämins und der Blutporphyrine durch das gleichzeitige und vergleichende Studium aller dieser Farbstoffgruppen wesentlich gefördert worden. Über die Konstitution des Hämins und der Porphyrine liegen sehr eingehende und wichtige Untersuchungen von W. KÜSTER, H. FISCHER, O. PILOTY, R. WILLSTÄTTER und ihren Mitarbeitern⁵ vor. Die Konstitution des Chlorophylls ist hauptsächlich durch WILLSTÄTTER⁶ und seinen Mitarbeitern erforscht worden. Die Untersuchungen über Gallenfarbstoffe sollen im Kapitel 8 abgehandelt werden, und hier handelt es sich hauptsächlich um den Blutfarbstoff und seine Abbauprodukte. Diese Abbauprodukte hat man teils durch Oxydation und teils durch Reduktion mit Aufspaltung kennen gelernt.

Abbauprodukte der Blutfarbstoffe. Durch Oxydation erhielt KÜSTER aus Hämatin zwei Hämatinsäuren

$$\text{HN} \begin{cases} \text{CO} - \text{C} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} \\ \parallel \\ \text{CO} - \text{C} \cdot \text{CH}_3 \end{cases}$$

und

$$\text{O} \begin{cases} \text{CO} - \text{C} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} \\ \parallel \\ \text{CO} - \text{C} \cdot \text{CH}_3 \end{cases}, \text{ von denen die erste das Imid und die zweite}$$

¹ Vgl. Fußnote 1 S. 218. ² Annal. d. Chem. 358. ³ Ebenda 400 u. Zeitschr. f. physiol. Chem. 87. ⁴ Ebenda 140 mit RICH. MÜLLER ebenda 142. ⁵ Eine sehr reichhaltige Zusammenstellung der hierher gehörenden Literatur findet man bei H. FISCHER: Über Blut- und Gallenfarbstoff. Ergebn. d. Physiol. 15 (1916) und OPPENHEIMERs Handb. d. Bioch. 2. Aufl., I. S. 351. ⁶ Vgl. WILLSTÄTTER und A. STOLL, Untersuchungen über Chlorophyll. Berlin 1913.

das Anhydrid einer substituierten Maleinsäure ist. Durch Kohlensäureabspaltung

erhielt er aus der ersteren Methyläthylmaleinimid $\text{HN} \begin{cases} \text{CO} - \text{C} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_3 \\ \text{CO} - \text{C} \cdot \text{CH}_3 \end{cases}$,

und aus der zweiten Methyläthylmaleinsäureanhydrid $\text{O} \begin{cases} \text{CO} - \text{C} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_3 \\ \text{CO} - \text{C} \cdot \text{CH}_3 \end{cases}$,

und er stellte durch Synthese die Konstitution dieser Stoffe fest. Er hat auch in verschiedener Weise¹ durch Synthese die stickstofffreie Hämaminsäure dargestellt, die durch Einwirkung von alkoholischem Ammoniak in die stickstoffhaltige übergeht. Die Beziehung der Hämaminsäure zu den Pyrrolen zeigte er ferner, indem er aus dem bald zu erwähnenden Pyrrolgemenge durch Oxydation Methyläthylmaleinimid erhielt.

Die Natur des von NENCKI und ZALESKI² durch Reduktion mit Eisessig-Jodwasserstoff erhaltenen Pyrrolgemenges, welches Hämopyrrol genannt wurde, haben hauptsächlich H. FISCHER, PILOTY und WILLSTÄTTER mit ihren Mitarbeitern aufgeklärt. Aus diesem Gemenge hat man die drei durch Pikrinsäure fällbaren Pyrrole: Hämopyrrol (Isohämopyrrol nach WILLSTÄTTER), 2,3-Dimethyl-4-Äthylpyrrol

$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \cdot \text{C} - \text{C} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{H}_3\text{C} \cdot \text{C} \quad \text{CH} \\ \diagdown \quad / \\ \text{NH} \end{array}$; Kryptopyrrol, 3,5-Dimethyl-4-Äthyl-

pyrrol $\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \cdot \text{C} - \text{C} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{HC} \quad \text{C} \cdot \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad / \\ \text{NH} \end{array}$ und Phyllopyrrol 2,3,5 Trimethyl-4-Äthylpyrrol,

$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \cdot \text{C} - \text{C} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{H}_3\text{C} \cdot \text{C} \quad \text{C} \cdot \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad / \\ \text{NH} \end{array}$, erhalten. Sicher nachgewiesen ist außerdem ein durch Pikrin-

säure nicht fällbares Pyrrol, das Methyl-Äthylpyrrol, $\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \cdot \text{C} - \text{C} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{HC} \quad \text{CH} \\ \diagdown \quad / \\ \text{NH} \end{array}$.

Unter den von PILOTY als erstem entdeckten Pyrrolkarbonsäuren sind sicher nachgewiesen: die Hämopyrrolkarbonsäure (Phonopyrrolkarbonsäure nach

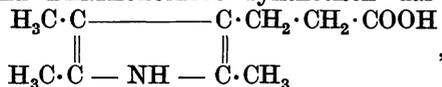
PILOTY) $\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \cdot \text{C} - \text{C} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{H}_3\text{C} \cdot \text{C} - \text{NH} - \text{CH} \end{array}$, welche durch Oxydation in

Hämaminsäure übergeht und dem Hämopyrrol zu entsprechen scheint. Eine zweite Säure ist die sowohl aus Gallen- wie aus Blutfarbstoff erhaltene, von FISCHER und B. WEISS³ synthetisch dargestellte Kryptopyrrolkarbonsäure (Isophonopyrrolkarbonsäure) von der Formel

$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \cdot \text{C} - \text{C} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{HC} - \text{NH} - \text{C} \cdot \text{CH}_3 \end{array}$. Eine dritte Säure ist die, ebenfalls sowohl

¹ Mit J. WELLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 99; mit H. MAURER, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 56. ² Ebenda 34. ³ Ebenda 57.

aus Blut wie aus Gallenfarbstoff erhaltene und auch durch Methylierung der Hämopyrrolkarbonsäure von FISCHER und BARTHOLOMÄUS synthetisch dargestellte Phyllopyrrolkarbonsäure



welche also dem Phyllopyrrol entspricht. Eine dem Methyl-Äthylpyrrol entsprechende Säure hat man nicht gefunden. Die Frage von der Natur und des Vorkommens überhaupt von einer, von PILOTY Xanthopyrrolkarbonsäure genannten Säure ist noch nicht erledigt.

Aus den nun mitgeteilten Hauptresultaten wie auch aus anderen Beobachtungen hat man den Schluß gezogen, daß sowohl dem Hämin wie den Porphyrinen vier Pyrrolkerne zugrunde liegen. Über die Art, wie diese Pyrrolkerne miteinander verknüpft sind, ist man jedoch nicht einig, und es liegen in dieser Hinsicht drei verschiedene Konstitutionsformeln für das Hämin von KÜSTER, WILLSTÄTTER und H. FISCHER¹ vor. In allen nimmt man jedoch eine Bindung in einer oder anderer Weise zwischen Eisen und Stickstoff an, und ferner scheinen die Pyrrolkerne durch Kohlenstoffatome in α -Stellung miteinander verknüpft zu sein. Da eine Diskussion der verschiedenen Formeln in einem Lehrbuch von diesem Umfange nicht möglich ist und da die Formeln noch umstritten sind, werden sie hier nicht wiedergegeben.

Hämatoidin hat VIRCHOW einen in orangefarbigem rhombischen Tafeln kristallisierenden Farbstoff genannt, welcher in alten Blutextravasaten vorkommt und dessen Ursprung aus dem Blutfarbstoffe sichergestellt zu sein scheint (LANGHANS, CORDUA, QUINCKE u. a.)². Die meisten Forscher haben die Identität von Hämatoidin und Bilirubin angenommen, und die Richtigkeit dieser Annahme ist in neuerer Zeit von H. FISCHER und F. REINDEL³ sicher bewiesen worden.

Zum Nachweise der oben geschilderten verschiedenen Blutfarbstoffe ist das Spektroskop das einzige ganz zuverlässige Hilfsmittel. Handelt es sich nur um den Nachweis von Blut im allgemeinen, gleichgültig ob der Farbstoff als Hämoglobin, Methämoglobin oder Hämatin vorhanden ist, so liefert die Darstellung von Häminkristallen, bei positivem Erfolge, einen absolut entscheidenden Beweis. Über den Nachweis von Blut im Harn vgl. man Kapitel 15, und bezüglich des Nachweises von Blut im Darminhalte, in pathologischen Flüssigkeiten und in gerichtlich chemischen Fällen wird auf ausführlichere Handbücher hingewiesen.

Zur quantitativen Bestimmung der Blutfarbstoffe sind verschiedene, teils chemische und teils physikalische Methoden vorgeschlagen worden.

Unter den chemischen Methoden ist zu nennen die Einäscherung des Blutes mit der Bestimmung des Eisengehaltes, aus welchem dann die Hämoglobinmenge berechnet wird. Bezüglich dieser Methode wird auf die Handbücher der chemischen Untersuchungsmethoden hingewiesen.

Die physikalischen Methoden bestehen entweder in einer kolorimetrischen oder einer spektroskopischen Untersuchung.

Das Prinzip der kolorimetrischen Methode von HOPPE-SEYLER besteht darin, daß eine abgemessene Menge Blut mit genau abgemessenen Mengen Wasser verdünnt wird, bis die verdünnte Blutlösung dieselbe Farbe wie eine reine Oxyhämoglobininlösung von bekannter Stärke angenommen hat. Aus dem Grade der Verdünnung läßt sich dann der Farbstoffgehalt des unverdünnten Blutes berechnen. Statt einer Oxyhämoglobininlösung verwendet man oft als Vergleichsflüssigkeit eine Kohlenoxydhämoglobininlösung, die mehrere Jahre unverändert aufbewahrt werden kann. Die Blutlösung wird in diesem Falle ebenfalls mit Kohlenoxyd gesättigt. Zur kolorimetrischen Bestimmung sind übrigens viele andere Methoden ausgearbeitet und verschiedene Apparate konstruiert worden, wie aus größeren Handbüchern zu ersehen ist.

¹ Vgl. FISCHER, *Ergebn. d. Physiol.* 15 und außerdem KÜSTER, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 110. ² Eine reichhaltige Literaturübersicht über das Hämatoidin findet man bei STADELMANN, *Der Ikterus* usw. Stuttgart 1891, S. 3 u. 45. ³ *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 127.

Spektrophotometrie. Die quantitative Bestimmung des Blutfarbstoffes mittelst des Spektroskopes kann auf verschiedene Weise geschehen, wird aber wohl regelmäßig nach der spektrophotometrischen Methode, welche überhaupt die zuverlässigste von allen zu sein scheint, ausgeführt. Diese Methode basiert darauf, daß der Extinktionskoeffizient einer gefärbten Flüssigkeit für einen bestimmten Spektralbezirk der Konzentration direkt proportional ist, so daß also $C : E = C_1 : E_1$, wenn C und C_1 verschiedene Konzentrationen und E und E_1 die entsprechenden Extinktionskoeffizienten bezeichnen. Aus der Gleichung $\frac{C}{E} = \frac{C_1}{E_1}$ folgt also, daß

für einen und denselben Farbstoff diese Relation, welche das „Absorptionsverhältnis“ genannt wird, eine konstante sein muß. Wird das Absorptionsverhältnis mit A , der gefundene Extinktionskoeffizient mit E und die Konzentration (der Gehalt an Farbstoff in Gm in 1 ccm) mit C bezeichnet, so ist also $C = A \cdot E$.

Der Extinktionskoeffizient, welcher dem negativen Logarithmus derjenigen Lichtstärke, welche nach der Passage des Lichtes durch eine absorbierende Flüssigkeitsschicht von 1 cm Dicke übrig bleibt, gleich ist, wird der Kontrolle halber in zwei verschiedenen Spektralregionen bestimmt. HÜFNER¹ hat hierzu gewählt: a) die Mittelregion zwischen den beiden Absorptionsbändern des Oxyhämoglobins, speziell das Intervall zwischen den Wellenlängen 554 $\mu\mu$ und 565 $\mu\mu$ und b) die Gegend des zweiten Bandes, speziell das Intervall zwischen den Wellenlängen 531,5 $\mu\mu$ und 542,5 $\mu\mu$. Die Konstanten oder die Absorptionsverhältnisse für diese zwei Bezirke werden von HÜFNER mit A bzw. A' bezeichnet. Vor der Bestimmung muß das Blut mit Wasser verdünnt werden, und wenn man das Verdünnungsverhältnis des Blutes mit V bezeichnet, wird also die Konzentration oder der Gehalt des unverdünnten Blutes an Farbstoff in 100 Teilen sein:

$$C = 100 \cdot V \cdot A \cdot E \text{ und} \\ C = 100 \cdot V \cdot A' \cdot E'$$

Die Absorptionsverhältnisse oder die Konstanten in den zwei obengenannten Spektralbezirken sind nach HÜFNER für Oxyhämoglobin, Hämoglobin, Kohlenoxydhämoglobin und Methämoglobin folgende:

Oxyhämoglobin	$A_o = 0,002070$	und	$A'_o = 0,001312$
Hämoglobin	$A_r = 0,001354$	„	$A'_r = 0,001778$
Kohlenoxydhämoglobin	$A_c = 0,001383$	„	$A'_c = 0,001263$
Methämoglobin	$A_m = 0,002077$	„	$A'_m = 0,001754$

Ähnliche Werte haben auch andere Forscher, wie v. ZEYNEK, E. LETSCHE und B. v. REINBOLD² erhalten, während P. HÁRI³ etwas abweichende Werte erhielt. Nach HÁRI ist besonders für das Methämoglobin das Absorptionsverhältnis ein wesentlich verschiedenes in neutraler und in sodaalkalischer Lösung.

Aus dem oben von dem Absorptionsverhältnisse, der Konzentration und den Extinktionskoeffizienten Gesagten läßt sich herleiten, daß der Quotient zweier an verschiedenen Stellen im Spektrum gemessenen Extinktionskoeffizienten $\frac{E'}{E}$ eine von der Konzentration unabhängige, für den betreffenden Farb-

stoff charakteristische Konstante ist. Nach den HÜFNERSCHEN Zahlen ist dieser Quotient für Oxyhämoglobin 1,58, für Hämoglobin 0,76, für Kohlenoxydhämoglobin 1,10 und für das Methämoglobin 1,19. BUTTERFIELD⁴, welcher eingehende Untersuchungen über diese Verhältnisse ausgeführt hat, fand bei der von ihm eingehaltenen Versuchsanordnung für normales und pathologisches Menschenblut sowie auch für kristallisiertes Menschen-, Pferde- und Rinderoxyhämoglobin die Zahl 1,58. HÁRI fand dagegen einen Wert von etwas über 1,60 und er erklärt den etwas niedrigeren Wert anderer Forscher durch eine Bildung von Methämoglobin. Für das Hämoglobin hat HÁRI neuerdings die Zahl 0,785 angegeben. Wie der Quotient für das Methämoglobin in den Spektralregionen $\lambda = 624 - 634$ und $\lambda = 573 - 581$ mit verschiedenen Werten für p_H zwischen 6 und 10 sich ändert, hat HAUROWITZ gezeigt⁵.

Auch in Gemengen von zwei Blutfarbstoffen kann die Menge eines jeden nach der spektrophotometrischen Methode bestimmt werden, was von besonderer

¹ Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894 u. 1900 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 3. ² Ebenda 85, wo auch andere Forscher zitiert sind. ³ Bioch. Zeitschr. 82, 103 und 115. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 62 u. 79. ⁵ Ebenda 138.

Bedeutung für die Bestimmung der Menge des gleichzeitig anwesenden Hämoglobins und Oxyhämoglobins ist.

Zur Erleichterung solcher Bestimmungen dienen von HÜFNER ausgearbeitete Tabellen, welche die in einer Lösung, welche gleichzeitig Oxyhämoglobin und einen anderen Blutfarbstoff (Hämoglobin, Methämoglobin oder Kohlenoxydhämoglobin) enthält, vorhandene Relation zwischen den zwei Farbstoffen und damit auch die absolute Menge eines jeden derselben zu berechnen gestattet.

Bezüglich der vielen, für klinische Zwecke konstruierten Apparate zur quantitativen Hämoglobinbestimmung vgl. man größere Handbücher und die Lehrbücher der klinischen Untersuchungsmethoden.

Hämoglobin und Farbstoffe bei Evertrebraten. In dem Blute der Evertrebraten sind außer dem oft vorkommenden Hämoglobin mehrere andere Farbstoffe gefunden worden. Bei einigen Arachniden, Crustaceen, Gastropoden und Cephalopoden hat man einen, dem Hämoglobin analogen, kupferhaltigen, von FREDERICQ Hämoglobin genannten Stoff gefunden. Unter Aufnahme von locker gebundenem Sauerstoff geht dieser Stoff in blaues Oxyhämoglobin über und wird durch das Entweichen des Sauerstoffes wieder entfärbt. Nach DHÉRE zeigt das Oxyhämoglobin einen deutlichen Absorptionsstreifen zwischen 571 bis 581 $\mu\mu$ bei alkalischer Reaktion. Nach HENZE bindet 1 g Hämoglobin etwa 0,4 ccm Sauerstoff. Es kristallisiert und hat nach ihm folgende Zusammensetzung: C 53,66, H 7,33, N 16,09, S 0,86, Cu 0,38, O 21,67%. Bei hydrolytischer Spaltung mit Salzsäure fand HENZE folgende Verteilung des Stickstoffes in dem Hämoglobin. Von dem Gesamtstickstoff wurden abgespalten: als Ammoniak 5,78, als Huminstickstoff 2,67, als Diaminostickstoff 27,65 und als Monoaminostickstoff 63,39%. Unter den Spaltungsprodukten fand er kein Arginin, konnte aber Histidin, Lysin, Tyrosin und Glutaminsäure nachweisen. Ein von LANKESTER Chlorokruorin genannter Farbstoff findet sich bei einigen Chaetopoden. Hämerythrin hat KRUKENBERG einen roten Farbstoff bei einigen Gephyreen genannt. Neben dem Hämoglobin findet sich in dem Blute einiger Crustaceen auch der im Tierreiche weit verbreitete rote Farbstoff Tetronerythrin (HALLBURTON). Echinochrom hat MAC MUNN¹ einen braunen, in der Periviszeralflüssigkeit einer Echinusart vorkommenden Farbstoff genannt. Bei den Aszidien enthalten nach HENZE² die von Schwefelsäure stark sauer reagierenden Blutkörperchen einen braunen Farbstoff, welcher Vanadium enthält, aber keinen Sauerstoff in dissoziierbarer Form aufnimmt.

Quantitative Zusammensetzung der roten Blutkörperchen. Ihr Gehalt an Wasser schwankt in verschiedenen Blutsorten zwischen 570 und 644⁰/₁₀₀, mit einem entsprechenden Gehalte von 430 bzw. 356⁰/₁₀₀ festen Stoffen. Beim Menschen fanden W. BIE und PAUL MÖLLER³ bzw. Wasser 634—669 und feste Stoffe 366—331⁰/₁₀₀. Die Hauptmenge der festen Stoffe, ⁸/₁₀—⁹/₁₀, besteht bei Menschen und Säugetieren aus Hämoglobin.

Nach den Analysen von HOPPE-SEYLER und seinen Schülern⁴ sollen die roten Blutkörperchen auf je 1000 Teile Trockensubstanz enthalten.

	Hämoglobin	Eiweiß	Lezithin	Cholesterin
Menschenblut	868—944	122—51	7,2—3,5	2,5
Hundeblut	865	126	5,9	3,6
Gänseblut	627	364	4,6	4,8
Schlangenblut	467	525	—	—

ABDERHALDEN fand für die Blutkörperchen der von ihm untersuchten Haus-säugetiere folgende Zusammensetzung: Wasser 591,9—644,3; feste Stoffe 408,1 bis 355,7; Hämoglobin 303,3—331,9; Eiweiß 5,32 (Hund) — 7,85 (Schaf), Cholesterin 0,388 (Pferd) — 3,593 (Schaf) und Lezithin 2,296 (Hund) — 4,855⁰/₁₀₀.

Von besonderem Interesse ist das verschiedene Verhältnis zwischen dem Hämoglobin und dem Eiweiße in den kernführenden und nicht kernhaltigen

¹ FREDERICQ, Extrait des Bulletins de l'Acad. Roy. Belgique. (2) 46, 1878; CH. DHÉRE, Compt. rend. 157; mit A. BURDEL, Compt. rend. soc. biol. 76 u. Journ. de physiol. et de path. gen. 18; LANKESTER, Journ. of Anat. and Physiol. 2 u. 4; HENZE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 33, 43; KRUKENBERG, Vgl. physiol. Studien, Reihe I, Abt. 3, Heidelberg 1880; HALLBURTON, Journ. of Physiol. 6; MAC MUNN, Quart. Journ. of Microsc. science 1885. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 72, 79 u. 86. ³ Ugeskrift for Laeger (1913) 75. ⁴ Med. chem. Unters. S. 390 u. 393; G. FRITSON, PFLÜGERS Arch. 181.

Blutkörperchen. Diese letzteren sind nämlich nach den gewöhnlichen Angaben bedeutend reicher an Hämoglobin und ärmer an Eiweiß als jene. Nach G. FRITTSCH sollen dagegen die Erythrozyten des Huhn- und Taubenblutes reicher an Hämoglobin als die des Kaninchenblutes sein.

Der Gehalt an Mineralstoffen ist bei verschiedenen Tierarten verschieden. Nach BUNGE und ABDERHALDEN enthalten die roten Blutkörperchen von Schwein, Pferd und Kaninchen kein Natron, welches dagegen in den Blutkörperchen von Mensch, Rind, Schaf, Ziege, Hund und Katze verhältnismäßig reichlich vorkommt. Bei den fünf letztgenannten Tierarten war der Gehalt an Natron 2,135—2,856‰. Der Gehalt an Kali war 0,257 (Hund) — 0,744 (Schaf) ‰. Beim Pferd, Schwein und Kaninchen war der Gehalt an Kali 3,326 (Pferd) — 5,229 (Kaninchen) ‰. Beim Menschen sollen nach WANACH die Blutkörperchen etwa fünfmal soviel Kali als Natron, als Mittel 3,99 bzw. 0,75‰ enthalten. Die kernhaltigen Erythrozyten von Fröschen, Kröten und Schildkröten enthalten nach BOTTAZZI und CAPPELLI¹ ebenfalls bedeutend mehr Kalium als Natrium. Kalk soll bei einigen Tierarten fehlen, kommt aber in den Blutkörperchen anderer, wie beim Rinde (HAMBURGER)² und der Katze (W. HEUBNER und P. RONA)³, vor. Die Menge der Magnesia ist klein, 0,016 (Schaf) bis 0,150 (Schwein) ‰. Die Blutkörperchen sämtlicher untersuchten Tiere enthalten Chlor, 0,460 bis 1,949 (beides beim Pferde), meistens 1 bis gegen 2‰, und Phosphorsäure. Die Menge der anorganischen Phosphorsäure zeigt ebenfalls große Schwankungen, 0,275 (Schaf) bis 1,916 (Pferd) ‰, sämtliche Zahlen auf die frischen, wasserhaltigen Blutkörperchen berechnet. Das nun über die Mengenverhältnisse der Mineralstoffe Gesagte gilt indessen nur für die Blutkörperchen außerhalb des Körpers, und gewisse Beobachtungen deuten darauf hin, daß z. B. bezüglich Ca und Cl die Mengenverhältnisse für die Körperchen im zirkulierenden Blute andere sind. Hierüber läßt sich jedoch gegenwärtig nichts Sicheres sagen. Über die Verteilung von Zucker und den sog. Extraktivstoffen auf Blutkörperchen und Plasma soll im Abschnitt IV näher berichtet werden.

Die farblosen Blutkörperchen und die Blutplättchen.

Die farblosen Blutkörperchen, auch Leukozyten oder Lymphkörperchen genannt, sind bekanntlich verschiedener Art, und gewöhnlich unterscheidet man die kleinen, protoplasmaarmen Formen als Lymphozyten von den größeren, granulierten, oft mehrkörnigen Formen, die man Leukozyten nennt. In dem Menschen- und Säugetierblute sind die allermeisten weißen Blutkörperchen größer als die roten. Sie haben auch ein niedrigeres spezifisches Gewicht als diese, bewegen sich in dem zirkulierenden Blute näher an der Gefäßwand und bewegen sich auch langsamer.

Die Zahl der farblosen Blutkörperchen schwankt bedeutend nicht nur in verschiedenen Gefäßbezirken, sondern auch unter verschiedenen physiologischen Verhältnissen. Als Mittel kommt auf 350—500 rote Blutkörperchen je ein farbloses. Nach VITALI⁴ ist die Relation 666:1. Unter physiologischen Verhältnissen, wie nach einer eiweißreichen Mahlzeit, kann die Anzahl der Leukozyten vermehrt sein. Unter pathologischen Zuständen und namentlich in der Leukämie, in welcher Krankheit ihre Anzahl nicht nur absolut, sondern auch im Verhältnis zu der Anzahl der roten stark vermehrt ist, kann dies im hohen Grade der Fall werden.

¹ BUNGE, Zeitschr. f. Biol. 12 und ABDERHALDEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 23 u. 25; WANACH, MALYS Jahresb. 18, S. 88; BOTTAZZI und CAPPELLI, Arch. Ital. de Biol. 32. ² HAMBURGER, Zeitschr. f. physik. Chem. 69. ³ Bioch. Zeitschr. 93. ⁴ Chem. Zentralbl. 1919, I, S. 887.

Zur Trennung der Leukozyten von den Erythrozyten kann man des fraktionierten Zentrifugierens sich bedienen, und J. DE HAAN¹ hat ein, auf der Verdünnung des Blutes mit dem gleichen Volumen einer natriumzitrat haltigen physiologischen Chlornatriumlösung (nach HEKMA) gegründetes Verfahren zur Trennung beider Arten von Formelementen angegeben.

Vom histologischen Gesichtspunkte aus unterscheidet man bekanntlich verschiedene Arten von farblosen Blutkörperchen. Die mikrochemischen Reaktionen liefern indessen keine sicheren Anhaltspunkte für ihr chemisches Studium, und soweit man sie bisher hat makrochemisch untersuchen können, haben sie keine qualitativ durchgreifende Unterschiede gezeigt. Das wenige, was man von ihrer chemischen Natur kennt, bezieht sich hauptsächlich auf die eigentlichen Leukozyten. Mit Rücksicht auf ihre Bedeutung für die Faserstoffgerinnung unterschieden ALEX. SCHMIDT und seine Schüler zwischen solchen weißen Blutkörperchen, welche bei der Gerinnung zugrunde gehen, und solchen, welche dabei nicht zerstört werden. Die letzteren sollten mit Alkalien oder Kochsalzlösung eine schleimige Masse geben; die ersteren zeigten ein solches Verhalten nicht.

Das Protoplasma der Leukozyten ist während des Lebens amöboider Bewegungen fähig, welche sowohl Wanderungen der Zellen wie die Aufnahme kleiner Körnchen oder Fremdkörperchen ins Innere derselben und die Phagozytose ermöglichen. Für diese Bewegungen ist nach U. FRIEDEMANN und A. SCHÖNFELD² die durch das Eiweiß bedingte Viskosität des Plasmas von großer Bedeutung. In physiologischer Chlornatriumlösung kommen sie deshalb auch erst nach Zusatz von etwas Gummiarabikum, Leim oder Dextrin zum Vorschein. Die Einwirkung von verschiedenen Agenzien, wie von hyper- und hypotonischen Salzlösungen, von fremden Ionen, wie Jod und Brom, und von Erdalkalisalzen auf die Chemotaxis und die phagozytäre Tätigkeit der Leukozyten haben HAMBURGER und DE HAAN³ eingehend studiert, und es hat sich dabei unter anderem gezeigt, daß das Ca einen befördernden Einfluß auf die Phagozytose ausübt, welcher für das Ca eigenartig und nicht von seiner Eigenschaft als zweiwertiges Ion herzuleiten ist.

Infolge der Kontraktionsfähigkeit des Leukozytenprotoplasmas hat man auch das Vorkommen von Myosin in ihm angenommen, ohne indessen irgendwelche Beweise hierfür liefern zu können. Inwieweit sonst in den Leukozyten wie in Zellen überhaupt Globuline neben Spuren von Albuminen vorkommen, ist nicht sicher bekannt, indem man nämlich früher nicht immer zwischen Globulinen auf der einen Seite und Nukleoalbuminen oder Nukleoproteiden auf der anderen Seite unterschieden hat. Als ein wahres Globulin hat man indessen nach HALLIBURTON⁴ eine in allen Zellen vorkommende, bei + 47 à 50° gerinnende Eiweißsubstanz aufzufassen. In den mit eiskaltem Wasser ausgewaschenen Leukozyten des Pferdeblutes glaubt auch ALEX. SCHMIDT Serumglobulin gefunden zu haben.

Die Proteinsubstanzen der Leukozyten, wie der Zellen im allgemeinen, dürften jedoch ihrer Hauptmasse nach Proteide sein. Inwieweit auch, außer Nukleinsäureverbindungen in den Kernen, Nukleoalbumine in den Leukozyten oder Zellen überhaupt vorkommen, ist gegenwärtig nicht möglich zu sagen, da man bisher in vielen Fällen keinen genauen Unterschied zwischen ihnen und den Nukleoproteiden gemacht hat. Als Hauptbestandteil des Protoplasmas der weißen Blutkörperchen hat man jedenfalls wahrscheinlich die Nukleoproteide zu betrachten, und ein solches ist zweifelsohne die, mit Alkalien oder Kochsalzlösung eine schleimig aufquellende Masse liefernde Proteinsubstanz, welche mit der in Eiterzellen vorkommenden sog. hyalinen Substanz von ROVIDA identisch zu sein scheint.

¹ Bioch. Zeitschr. 86 und HEKMA ebenda 11. ² Bioch. Zeitschr. 80. ³ Ebenda 24 u. 26. ⁴ Vgl. HALLIBURTON, On the chem. Physiol. of the animal Cell. Kings College London, Physiol. Laborat. Collected papers Nr. 1, 1893.

Bei dem Auslaugen der Leukozyten mit Wasser erhält man eine durch Essigsäure füllbare Proteinsubstanz, welche ein Hauptbestandteil der Leukozyten sein dürfte. Diese Substanz, welche in Beziehung zu der Blutgerinnung zu stehen scheint und welche man unter verschiedenen Namen, wie Gewebefibrinogen (WOOLDRIDGE), Zytoglobulin und Präglobulin (ALEX. SCHMIDT) oder Nukleohiston (KOSSEL und LILLENFELD) beschrieben hat¹, besteht wenigstens ihrer Hauptmasse nach aus Nukleoproteid oder einer Nukleinsäureeipweißverbindung. Die gewöhnliche Annahme, daß sie Nukleohiston sein soll, kann nach BANG² kaum richtig sein, und sie ist jedenfalls einer erneuerten Prüfung sehr bedürftig.

Zu den Bestandteilen des Leukozytenprotoplasmas sind ferner zu rechnen Lezithin oder Phosphatide überhaupt, Cholesterin, Glukothionsäure (in Eiterkörperchen nach LEVENE und MANDEL)³, die von Nukleinsubstanzen herrührenden Purinstoffe und das Glykogen. Nach HOPPE-SEYLER soll das letztere in den Zellen, soweit sie amöboide Bewegungen zeigen, ein nie fehlender Bestandteil sein, und er fand es in den farblosen Blutkörperchen, aber nicht in den bewegungslosen Eiterkörperchen. Von SALOMON⁴ und danach von anderen ist indessen Glykogen auch in Eiter gefunden worden. Von den Leukozyten stammt wahrscheinlich auch das im Blute vorkommende Glykogen her. In den Leukozyten finden sich auch Enzyme, darunter, außer einem glykolytischen Enzym, besonders proteolytische Enzyme. Über die Anzahl und Art dieser Enzyme⁵ liegen allerdings mehrere Untersuchungen vor. Sie haben aber noch nicht zu entscheidenden Resultaten geführt, und es wäre gewiß von Interesse, zu erforschen, in welcher Beziehung sie zu den von HEDIN und Mitarbeitern in Lymphdrüsen, Thymus und Milz nachgewiesenen Enzymen (vgl. Kap. 7) stehen. Lipase scheint auch in den Lymphozyten vorhanden zu sein. Ein, Lipoidase genanntes, Lezithin unter Abspaltung von Cholin zersetzendes Enzym kommt nach FIESSINGER und CLOGNÉ in den Leukozyten vor, und in den polynukleären Leukozyten des Hundes hat TSCHERNORUZKI⁵ Amylase (Diastase), Katalase, Nuklease und Peroxydase nachgewiesen.

Die Blutplättchen (BIZZOZERO), Hämatoblasten (HAYEM), über deren Natur, präformiertes Vorkommen im Blute und physiologische Bedeutung man viel gestritten hat, sind blasse, farblose, klebrige Scheibchen von runder Form, welche im allgemeinen einen zwei- bis dreimal kleineren Durchmesser als die roten Blutkörperchen haben. Ihre Anzahl bei den Säugetieren hat man als Mittel zu 500000 in 1 cmm angegeben. Sie verändern leicht ihre Form, haften an Fremdkörpern an, können agglutinieren und sind gegen Alkalien sehr empfindlich. Die Blutplättchen des Menschen zerfallen bei einer Konzentration der Hydroxylionen $C_{OH} = 1 \times 10^{-5}$ und bei einer Konzentration von H-Ionen $C_H = 2 \times 10^{-4}$.

Nach den Untersuchungen von KOSSEL und LILLENFELD⁶ bestehen die Blutplättchen aus einer chemischen Verbindung zwischen Eiweiß und Nuklein. Dementsprechend werden sie auch von LILLENFELD Nukleinplättchen genannt und als Derivate des Zellkernes betrachtet. Die chemische Natur dieser Formelemente ist jedoch noch nicht hinreichend aufgeklärt worden. Über ihre Beziehung zu der Blutgerinnung vgl. man Abschnitt 3.

¹ Vgl. L. C. WOOLDRIDGE, Die Gerinnung des Blutes (herausgegeben von M. v. FREY, Leipzig 1891, Veit & Comp.); A. SCHMIDT, Zur Blutlehre, Leipzig 1892, Verlag von Vogel; LILLENFELD, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18. ² J. BANG, Studier over Nukleoproteider, Kristiania 1902. ³ Bioch. Zeitschr. 4. ⁴ Hinsichtlich der Literatur über Glykogen vgl. man Kap. 8. ⁵ Vgl. über die Enzyme: ERBEN, JOCHMANN und E. MÜLLER bei G. JOCHMANN und G. LOCKEMANN, HOFMEISTERS Beiträge 11, wo man die Literatur findet. E. L. OPIE, Journ. of exper. Medic. 8; mit BERTHA BARKER ebenda 9; N. FIESSINGER und P. L. MARIE, Journ. de physiol. et de pathol. générale 11, wo man auch die Literatur findet, und Compt. rend. soc. biol. 66, 67 u. 82; mit R. CLOGNÉ, Compt. Rend. 165; M. TSCHERNORUZKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 75. ⁶ LILLENFELD, Hämatolog. Unters., Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1892 und: Leukozyten und Blutgerinnung, Verhandl. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin 1892.

III. Das Blut als ein Gemenge von Plasma und Blutkörperchen. Das Gesamtblut.

Das Blut als solches ist eine dicke, klebrige, heller oder dunkler rote, selbst in dünnen Schichten undurchsichtige Flüssigkeit von salzigem Geschmack und schwachem, bei verschiedenen Tierarten verschiedenem Geruch. Nach Zusatz von Schwefelsäure zum Blute tritt der Geruch deutlicher hervor. Das spezifische Gewicht zeigt beim gesunden erwachsenen Menschen Schwankungen von 1,045—1,075. Beim erwachsenen Manne beträgt es als Mittel etwa 1,058. Beim Weibe ist es etwas niedriger. Nach LLOYD JONES ist das spez. Gewicht am höchsten bei der Geburt, am niedrigsten dagegen bei Kindern bis zum zweiten Jahre und bei Schwangeren. Aus den Bestimmungen von LLOYD JONES, HAMMERSCHLAG¹ und anderen Forschern geht es übrigens hervor, daß die bei gesunden Personen beobachteten, von dem Alter und dem Geschlechte abhängigen Schwankungen des spez. Gewichtes mit den Schwankungen der Hämoglobinmenge wesentlich zusammenfallen.

Die Bestimmung des spez. Gewichtes wird am genauesten mit dem Pyknometer ausgeführt. Wenn es um kleine Blutmengen, wie für klinische Zwecke, sich handelt, kann man des folgenden, von HAMMERSCHLAG herrührenden Verfahrens sich bedienen. Man bereitet sich ein Gemenge von Chloroform und Benzol, von etwa dem spez. Gewichte 1,050, und bringt einen Tropfen des Blutes in dieses Gemenge hinein. Steigt der Tropfen, so wird Benzol, sinkt er, so wird dagegen Chloroform zugesetzt, bis der Tropfen in der Mischung gerade schwebt, und darauf wird das spez. Gewicht der Mischung mit einem Aräometer bestimmt.

Die Reaktion des Blutes ist gegen Lackmus alkalisch, und an dem Zustandekommen der normalen Reaktion beteiligen sich verschiedene Stoffe, wie die Alkalikarbonate, die Phosphate, die Proteinalkaliverbindungen (das Ammoniak?) und die Kohlensäure. Nach HENDERSON² wird auch die normale Reaktion wesentlich teils durch Ammoniakbildung und teils durch die Phosphate erhalten, indem nämlich die Nieren durch Absonderung von sauren Salzen (Phosphaten) Alkali an das Blut zurückgeben und die Reaktion des Blutes regulieren.

Wenn es um die Alkaleszenz des Blutes sich handelt, muß man indessen, wie schon oben bemerkt, zwischen dem Gehalte des Blutes an titrierbarem Alkali und der wahren Alkaleszenz, d. h. dem Gehalte des Blutes an Hydroxyl- bzw. Wasserstoffionen, unterscheiden.

Über den Gehalt sowohl des frischen wie des defibrinierten Blutes an titrierbarem Alkali, als Na_2CO_3 berechnet, hat man eine große Anzahl von Bestimmungen sowohl bei Tieren wie beim Menschen und beim letzteren sowohl im gesunden wie im kranken Zustande ausgeführt. Da diese Bestimmungen indessen nach verschiedenen, nicht anerkannt einwandfreien Methoden ausgeführt worden sind, kann man ihnen keine größere Bedeutung zuerkennen. Die gefundenen Zahlen bewegen sich jedoch meistens zwischen 3 und 6 $\frac{0}{100}$ Na_2CO_3 , und für den Menschen hat man angegeben, daß Zahlen unter 3,3 $\frac{0}{100}$ und über 5,3 $\frac{0}{100}$ als pathologisch zu betrachten sind. Außerhalb des Körpers nimmt die Blutalkaleszenz ab, und zwar um so rascher je größer sie ursprünglich war. Dies rührt von einer Säurebildung her, an welcher die roten Blutkörperchen in irgend einer Weise beteiligt zu sein scheinen. Nach starker Muskeltätigkeit soll die Alkaleszenz angeblich abnehmen (PEIPER, COHNSTEIN) und ebenso nimmt sie nach anhaltender Einnahme von Säure (LASSAR, FREUDBERG u. a.)³ ab.

¹ LLOYD JONES, Journ. of Physiol. 8; HAMMERSCHLAG, Wien. klin. Wochenschr. 1890 und Zeitschr. f. klin. Med. 20. ² Amer. Journ. of Physiol. 21 und Journ. of biol. Chem. 9; vgl. auch ROBERTSON ebenda 6 und 7. ³ PEIPER, VIRCHOWS Arch. 116; COHNSTEIN ebenda 130, wo auch die Arbeiten anderer, wie MINKOWSKI, ZUNTZ und GEPFERT zitiert sind; FREUDBERG ebenda 125 (Literaturangaben).

Die Methoden zur Bestimmung der wahren Reaktion tierischer Flüssigkeiten, auch des Blutes, sind schon im Kapitel I abgehandelt worden. Für die wahre Alkaleszenz des Blutes ist, wie zuerst HÖBER und dann besonders HASSELBALCH und LUNDSGAARD gezeigt haben, die Kohlensäure von der allergrößten Bedeutung, indem mit wachsender Kohlensäurespannung die Konzentration der H-Ionen zunimmt. So haben HASSELBALCH und LUNDSGAARD gefunden, daß eine Steigerung der Kohlensäurespannung von 30 zu 50 m. m., also eine Steigerung um 20 m. m., die Konzentration der H-Ionen um etwa 36% erhöhen kann. Für die Bestimmung der wahren Reaktion ist aber auch die Temperatur, bei welcher die Messung stattfindet, von sehr großer Bedeutung, und unter Beachtung dieser Verhältnisse fand LUNDSGAARD¹ für Menschenblut, mit Kohlensäure und 40 m. m. Spannung bei 38° C gesättigt, $P_H = 7,19$. Als Mittelwert des normalen Venenblutes des Menschen bei 37,5° C fanden MICHAELIS und W. DAVIDOFF $P_H = 7,35$.

Alkalireserve und Azidosis. Das für die wahre Reaktion Maßgebende ist die Relation $H_2CO_3 : AkHCO_3$. Das Alkalibikarbonat, welches man auch als „Alkalireserve“ des Körpers bezeichnet hat, wird bei Anhäufung von nicht flüchtigen Säuren unter Freiwerden von Kohlensäure vermindert, ein Zustand, den man Azidosis nennt. Diese Azidose kann durch gesteigerte Atmung und Entfernung der überschüssigen freien Kohlensäure derart kompensiert werden, daß die Wasserstoffionenkonzentration nicht verändert und das Gleichgewicht $\frac{H_2CO_3}{AkHCO_3}$ wieder hergestellt wird. Diese Verhältnisse und diejenigen Faktoren, welche die Reaktion des Blutes regulieren, sollen in Kapitel 17 ausführlicher behandelt werden.

Das Alkali des Blutes findet sich, wie oben erwähnt, außer als Karbonat und Phosphat auch als Verbindungen mit Eiweiß bzw. Hämoglobin. Jenes Alkali wird oft als leicht diffusibles, dieses als nicht oder schwer diffusibles Alkali bezeichnet (vgl. oben S. 212). Sowohl das leicht wie das schwer diffusible Alkali ist auf Blutkörperchen und Plasma verteilt, und die Blutkörperchen sind, wie es scheint, reicher an schwer diffusiblem Alkali als das Plasma bzw. Serum. Nach RONA und P. GRÖRGY² soll die allergrößte Menge des Natriums im Serum diffusibel sein, und die durch Kohlensäure aus nicht diffusibler Bindung freigemachte Alkalimenge soll 10—15% des gesamten Serumnatriums betragen. Die Verteilung des Alkalis auf Plasma und Blutkörperchen kann unter dem Einflusse von selbst sehr kleinen Säuremengen, auch Kohlensäure, und folglich auch, wie ZUNTZ, LOEWY und ZUNTZ, HAMBURGER, LIMBECK und GÜRBER³ und viele andere Forscher gezeigt haben, unter dem Einflusse des respiratorischen Gaswechsels verändert werden. Die Blutkörperchen werden durch die Wirkung der CO_2 reicher an Chlor, während der Gehalt des Serums an solchem vermindert, der Gehalt an Alkali dagegen vermehrt wird. Das Gleichgewicht der osmotischen Spannung in den Blutkörperchen und im Serum wird hierdurch gestört; die Blutkörperchen quellen auf, indem sie Wasser aus dem Serum aufnehmen, und das letztere wird hierdurch mehr konzentriert und reicher an Alkali, Eiweiß und Zucker. Unter dem Einfluß des Sauerstoffes nehmen die Blutkörperchen ihre ursprüngliche Form wieder an, und die obigen Veränderungen gehen zurück. Dementsprechend sind auch die Blutkörperchen weniger bikonkav und von kleinerem Durchmesser im venösen als im arteriellen Blute (HAMBURGER). Über diese Verhältnisse liegt eine große Anzahl von Untersuchungen vor; über den Mechanismus der hierbei stattfindenden Vorgänge ist man aber nicht ganz einig.

¹ Die Literatur findet man in den Fußnoten S. 59. ² Bioch. Zeitschr. 48 u. 56. ³ ZUNTZ in HERMANN'S Handb. d. Physiol. 4, Abt. 2; LOEWY und ZUNTZ, PFLÜGERS Arch. 58; HAMBURGER, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894 u. 1898 und Zeitschr. f. Biol. 28 u. 35; v. LIMBECK, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 35; GÜRBER, Sitz.-Ber. d. phys.-med. Gesellsch. zu Würzburg 1895.

HAMBURGER und G. A. v. LIER¹ hatten beobachtet, daß rote Blutkörperchen unter dem Einflusse der Kohlensäure aus einer Natriumsulfatlösung das Sulfation unter Abgabe von Chlor aufnehmen. S. DE BOER² hat dann gezeigt, daß eine Aufnahme des Sulfations aus den Sulfaten des Blutplasmas ebenfalls unter dem Einflusse der Kohlensäure stattfindet, und er ist der Meinung, daß hierdurch eine Aufnahme von SO_4 in den Geweben und eine Abgabe desselben an das Plasma in den Lungen ermöglicht wird.

Die Einwirkung der Kohlensäure und des Sauerstoffes auf die Blutkörperchen ist auch von KORANYI und BENCE³ weiter studiert worden, indem sie die Beziehungen untersuchten, welche zwischen Änderungen des Blutkörperchenvolumens, der elektrischen Leitfähigkeit, der Refraktion des Serums und der Viskosität des Blutes bestehen. Mit steigendem Kohlensäuregehalt nimmt der Brechungskoeffizient des Serums zu, während er am kleinsten ist, wenn das Blut reich an Sauerstoff und arm an Kohlensäure ist. Sie fassen dies als eine Säurewirkung auf, indem nach Säurezusatz eine ähnliche Zunahme, durch Zusatz von Lauge dagegen eine ähnliche Abnahme des Brechungskoeffizienten des Serums wie durch CO_2 bzw. einen O-Strom herbeigeführt wird. Mit steigendem Kohlensäuregehalt nimmt die Leitfähigkeit des Blutes ab; die Viskosität des Blutes ist dagegen am größten, wenn das Blut an Kohlensäure am reichsten ist. Wird die CO_2 durch O ausgetrieben, so nimmt die Viskosität bis zu einem Minimum ab, um nach weiterer Sauerstoffzufuhr wieder zuzunehmen. Die Veränderungen der Viskosität des Blutes verlaufen im großen und ganzen den Volumensänderungen der Blutkörperchen parallel, und die Änderung der Viskosität, welche durch die Entfernung der Kohlensäure bewirkt wird, führen v. KORANYI und BENCE auf veränderte elektrische Ladung der Blutkörperchen zurück.

Die Gesamtviskosität des Menschenblutes hat nach O. JOSUÉ und M. PARTURIER⁴ den Koeffizienten etwa 4. Für das Plasma war der Koeffizient 1,5 bis 2,2 und Werte gleich 1,65 à 1,7 kann man als normal ansehen. Andere Forscher haben indessen für das Blut höhere Werte, sogar zwischen 5 und 6 erhalten. Die totale Viskosität hängt nach den Untersuchungen von diesen Forschern mehr von den Formelementen als von dem Plasma ab. Nach A. GULLBRING⁵ steigt die Viskosität mit dem Prozentgehalte des Blutes an polymorphkernigen Leukozyten, welche einen hochviskösen Stoff produzieren sollen. Die Viskosität des Blutes ist übrigens eine veränderliche Größe, welche außer von dem Gasgehalte des Blutes auch von vielen anderen Umständen abhängt (ADAM) und welche dementsprechend in verschiedenem Alter und unter ungleichartigen physiologischen und pathologischen Verhältnissen eine verschiedene ist⁶.

Die Farbe des Blutes ist rot, hell scharlachrot in den Arterien und dunkel blaurot in den Venen. Das sauerstofffreie Blut ist dichroitisch, in auffallendem Lichte dunkelrot, in durchfallendem grün. Der Blutfarbstoff findet sich in den Blutkörperchen. Das Blut ist aus diesem Grunde in dünnen Schichten undurchsichtig, oder wie man oft sagt, „deckfarbig“. Wird auf irgend eine der oben genannten Weisen (vgl. S. 215) das Hämoglobin von dem Stroma getrennt und von der Blutflüssigkeit gelöst, so wird das Blut durchsichtig und verhält sich somit als eine „Lackfarbe“. Es wird nun weniger Licht aus seinem Innern heraus reflektiert, und das durchsichtige Blut ist deshalb in dickeren Schichten dunkler. Werden umgekehrt durch Zusatz von Salzlösung die Blutkörperchen zum Schrumpfen gebracht, so wird mehr Licht als vorher reflektiert und die

¹ Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1902. ² Journ. of Physiol. 51. ³ PFLÜGERS Arch. 110. ⁴ Compt. rend. soc. biol. 79. ⁵ Hygiea (1913) 75 und MALYS Jahresber. 43. ⁶ Bezüglich der Viskosität des Blutes und der zugehörigen Literatur wird auf größere Werke und auf den Aufsatz von R. HÖBER in OPPENHEIMERS Handb. d. Bioch. hingewiesen. Vgl. auch H. ADAM, Zeitschr. f. klin. Med. 68.

Farbe erscheint heller. Ein größerer Reichtum an roten Blutkörperchen macht das Blut dunkler, wogegen es durch Verdünnung mit Serum oder bei großem Gehalte an farblosen Blutkörperchen heller wird. Die verschiedene Farbe des arteriellen und venösen Blutes rührt wesentlich von dem verschiedenen Gasgehalte dieser zwei Blutarten, bzw. von ihrem verschiedenen Gehalte an Oxyhämoglobin und Hämoglobin, her.

Gerinnung des Blutes. Die auffallendste Eigenschaft des Blutes besteht darin, daß es binnen mehr oder weniger kurzer Zeit, im allgemeinen aber sehr bald nach dem Aderlasse gerinnt. Verschiedene Blutarten gerinnen mit verschiedener Geschwindigkeit; in dem Menschenblute treten aber die ersten deutlichen Zeichen einer Gerinnung oft ungefähr nach etwa 2—3 Minuten auf, und binnen 7—8 Minuten kann das Blut durch und durch in eine gallertähnliche Masse umgewandelt sein.

Bei mehr langsamer Gerinnung gewinnen die roten Blutkörperchen Zeit, vor der Gerinnung mehr oder weniger stark nach unten zu sinken, und der Blutkuchen zeigt dann eine obere, mehr oder weniger mächtige, gelbgraue oder rötlichgraue, aus Faserstoff mit eingeschlossenen, hauptsächlich farblosen Blutkörperchen bestehende Schicht. Diese Schicht hat man *Crusta inflammatoria* oder *phlogistica* genannt, weil sie besonders bei inflammatorischen Prozessen beobachtet und als für solche charakteristisch angesehen worden ist. Diese *Crusta* oder „Speckhaut“ ist indessen für keine besondere Krankheit charakteristisch und sie kommt überhaupt dann vor, wenn das Blut langsamer als sonst gerinnt oder die Blutkörperchen rascher als gewöhnlich heruntersinken. Eine Speckhaut beobachtet man deshalb auch oft in dem langsam gerinnenden Pferdeblute. Das Blut der Kapillaren soll gerinnungsunfähig sein.

Die Gerinnung wird verzögert durch Abkühlen, durch Verminderung des Sauerstoff- und Vermehrung des Kohlensäuregehaltes, weshalb auch das venöse Blut und in noch höherem Grade das Erstickungsblut langsamer als das arterielle Blut gerinnt. Durch Zusatz von Säuren, Alkalien oder Ammoniak, selbst in geringen Mengen, von konzentrierten Lösungen neutraler Salze der Alkalien und alkalischen Erden, von Alkalioxalaten oder Fluoriden, ferner von gewissen Schlangengiften, von Hühnereiweiß, Zucker- oder Gummilösung, Glycerin und einigen anderen Stoffen oder von viel Wasser, wie auch durch Auffangen des Blutes in Öl kann die Gerinnung verzögert oder verhindert werden. Durch Einspritzen in das zirkulierende Blut von Albumoselösung oder Blutegelinfus, welches letzteres auch auf das eben gelassene Blut einwirkt, wie auch von dem Gifte einiger Schlangen und von Bakterientoxinen kann man auch die Gerinnung verhindern. Für eine verhinderte Gerinnung des normalen Blutes ist es sehr wichtig, jede Verunreinigung mit Gewebssäften zu vermeiden, und so kann man, wie DELEZENNE gezeigt hat, Vogelblutplasma lange flüssig erhalten, wenn man das Blut beim Aufsammeln von Berührung mit Geweben oder Verunreinigung mit Gewebssäften schützt.

Beschleunigt wird dagegen die Gerinnung durch Erhöhung der Temperatur, durch Berührung mit fremden Körpern, an welchen das Blut adhärirt, durch Umrühren oder Schlagen desselben, durch Luftzutritt, durch Verdünnung mit kleinen Mengen Wasser, durch Zusatz von Platinmohr oder feingepulverter Kohle, Zusatz von lackfarbenem Blut, welches jedoch nicht durch den gelösten Blutfarbstoff, sondern durch die Stromata der Blutkörperchen wirkt, und ferner durch Zusatz von besonderen Schlangengiften, von Lymphdrüsenleukozyten oder einem kochsalzhaltigen Wasserextrakt auf Lymphdrüsen, Hoden, Thymus und verschiedene andere Organe (DELEZENNE, WRIGHT, ARTHUS¹ u. a.).

Bedeutung der lebenden Gefäßwand. Eine wichtige Frage ist die, warum das in den Gefäßen kreisende Blut flüssig bleibt, während das gelassene Blut der Gerinnung rasch anheimfällt. Den Grund hierzu sucht man allgemein

¹ DELEZENNE, Arch. de Physiol. (5) 8; WRIGHT, Journ. of Physiol. 28; ARTHUS, Journ. de Physiol. et Pathol. 4.

in dem Umstande, daß das letztere dem Einflusse der lebendigen, unverletzten Gefäßwand entzogen wird. Für diese Ansicht sprechen auch die Beobachtungen mehrerer Forscher. Durch Beobachtungen von HEWSON, LISTER und FREDERICQ weiß man, daß wenn eine an zwei Stellen unterbundene, mit Blut gefüllte Vene herauspräpariert wird, das in ihr enthaltene Blut längere Zeit flüssig bleiben kann. BRÜCKE¹ ließ ein ausgeschnittenes, mit Blut gefülltes Schildkrötenherz bei 0° C arbeiten und er fand das Blut nach mehreren Tagen ungeronnen. Das aus einem anderen Herzen entleerte, über Quecksilber aufgesammelte Blut gerann dagegen rasch. In einem toten Herzen, wie auch in toten Blutgefäßen, gerinnt das Blut bald, und ebenso gerinnt es, wenn die Gefäßwand durch pathologische Prozesse verändert worden ist.

Bedeutung der Fremdkörper und der Adhäsion. Welcher Art ist nun dieser, von der Gefäßwand ausgehende Einfluß auf das Flüssigbleiben des kreisenden Blutes? FREUND hat gefunden, daß das Blut flüssig bleibt, wenn es durch eine gefettete Kanüle unter Öl oder in mit Vaseline ausgegossene Gefäße aufgefangen wird. Wird das in ein eingefettetes Gefäß aufgefangene Blut mit einem eingeölten Glasstabe geschlagen, so gerinnt es nicht, gerinnt aber rasch beim Schlagen mit einem uneingefetteten Glasstabe oder wenn es in ein nicht eingefettetes Gefäß gegossen wird. Die Nichtgerinnung des Blutes beim Auffangen desselben unter Öl ist später wiederholt bestätigt worden. FREUND fand durch weitere Versuche, daß die Austrocknung der obersten Blutschichte oder die Verunreinigung mit geringen Staubmengen sogar im Vaselingegefäße die Gerinnung hervorrief. Nach FREUND² ist es also das Vorhandensein von Adhäsion zwischen dem Blute und einer Fremdschicht — und als solche wirkt auch die krankhaft veränderte Gefäßwand —, welches den Anstoß zur Gerinnung gibt, während der Mangel an Adhäsion das Blut vor der Gerinnung schützt. Man ist nun allgemein der Ansicht gewesen, daß es hierbei um eine Adhäsion der Formelemente sich handelte. Demgegenüber haben allerdings BORDET und GENGOU³ gezeigt, daß ein von allen Formelementen durch starkes Zentrifugieren befreites Plasma, welches in einem paraffinierten Gefäße ungeronnen bleibt, in ein nicht paraffiniertes Gefäß übergeführt dagegen gerinnt, und die Adhäsion des Plasmas an einem Fremdkörper kann also auch bei Abwesenheit von Formelementen den Anstoß zur Gerinnung geben. Fraglich ist es aber, ob nicht auch in diesen Fällen ein Austritt von die Gerinnung beeinflussenden Bestandteilen schon vor beendetem Zentrifugieren stattgefunden hat. A. GRATIA⁴ hat nämlich gezeigt, daß ein von Formelementen freies Plasma, welches einen für die Gerinnung notwendigen, von den Formelementen stammenden Stoff enthält, ebenfalls rascher in einem nicht paraffinierten Gefäße gerinnt. Daß die Adhäsion der Formelemente von großer Bedeutung ist, läßt sich jedenfalls nicht leugnen, und bei dieser Adhäsion unterliegen, wie man annimmt, die Formelemente gewissen Veränderungen, welche in bestimmter Beziehung zu der Gerinnung zu stehen scheinen.

Veränderungen der Formelemente. Über die Art dieser Veränderungen gehen die Ansichten leider sehr auseinander. ALEX. SCHMIDT⁵ und die Dorpater Schule waren der Ansicht, daß bei der Gerinnung ein massenhafter Zerfall von weißen Blutkörperchen, namentlich von polynukleären Leukozyten stattfindet,

¹ HEWSONS Works, ed. by GULLIVER, London 1876, zitiert nach GAMGEE, Text Book of physiol. Chem. 1, 1880; LISTER, zitiert nach GAMGEE ebenda; FREDERICQ, Recherches sur la constitution du plasma sanguin Gand 1878; BRÜCKE, VIRCHOWS Arch. 12. ² FREUND, Wien. med. Jahrb. 1886. ³ Annal. de l'Institut PASTEUR 17. ⁴ Journ. de Physiol. et de Pathol. générale 17. ⁵ PFLÜGERS Arch. 11. Die Arbeiten ALEXANDER SCHMIDTS finden sich sonst im Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1861 u. 1862; PFLÜGERS Arch. 6, 9, 11, 13. Vgl. besonders ALEXANDER SCHMIDT, Zur Blutlehre, Leipzig 1892, wo auch die Arbeiten seiner Schüler referiert sind, und weitere Beiträge zur Blutlehre 1895.

und dabei sollten für die Faserstoffgerinnung wichtige Bestandteile derselben in das Plasma übertreten. Ein Zugrundegehen von Leukozyten bei der Gerinnung wird jedoch von vielen Forschern geleugnet und dürfte jedenfalls kaum in größerem Umfange vorkommen. Nach anderen ist das Wesentliche nicht ein Zerfall der weißen Blutkörperchen, sondern vielmehr ein Austritt von Bestandteilen aus den Zellen in das Plasma, ein Vorgang, der von LÖWITZ¹ als „Plasmoschise“ bezeichnet wurde. Ein Austritt von Bestandteilen aus den Zellen vor der Gerinnung darf übrigens nicht ohne weiteres als ein Absterbephänomen angesehen werden, denn es kann hier ebensogut um einen sekretorischen Vorgang sich handeln (ARTHUS, MORAWITZ, DASTRE)². Zu den Formelementen, welche für die Gerinnung wichtige Stoffe liefern, gehören auch die Blutplättchen.

Eine ganz besondere Stellung zu der Frage von der Rolle der Formelemente hatte allerdings WOOLDRIDGE³ eingenommen, indem er nämlich den Formelementen nur eine sehr untergeordnete Bedeutung für die Gerinnung zuerkannte. Wie er gefunden hatte, kann nämlich ein Peptonplasma, welches durch Zentrifugieren von sämtlichen Formbestandteilen befreit worden ist, reichliche Mengen von Faserstoff liefern, wenn es nur nicht von einer, beim Abkühlen ausfallenden Substanz getrennt wird. Diese Substanz, welche von WOOLDRIDGE A-Fibrinogen genannt wurde, ist indessen allem Anscheine nach eine von mehreren bei der Gerinnung beteiligten Stoffen verunreinigte Proteinsubstanz, die nach der einstimmigen Ansicht mehrerer Forscher von den Formelementen des Blutes, sei es den Blutplättchen oder den Leukozyten, stammt. Die Erfahrungen WOOLDRIDGES widersprechen also eigentlich nicht der allgemein akzeptierten Ansicht von der großen Bedeutung der Formelemente des Blutes für die Gerinnung desselben.

Über die Art derjenigen Stoffe, welche aus den Formelementen des Blutes vor und bei der Gerinnung austreten, sind die Ansichten ebenfalls sehr geteilt.

Zymoplastische Substanzen. Nach ALEX. SCHMIDT sollten die Leukozyten, wie die Zellen überhaupt, zwei Hauptgruppen von Bestandteilen, von denen die einen beschleunigend, die anderen dagegen verlangsamend oder hemmend auf die Gerinnung wirken, enthalten. Jene können aus den Zellen mit Alkohol extrahiert werden, diese dagegen nicht. Das Blutplasma enthielt nach SCHMIDT höchstens Spuren von Thrombin, enthielt aber die Vorstufe desselben, das Prothrombin. Die gerinnungsbeschleunigenden Stoffe sollten selbst weder Thrombin noch Prothrombin sein und sie wirkten in der Weise, daß sie das Thrombin aus dem Prothrombin abspalteten. Aus diesem Grunde wurden sie von ALEX. SCHMIDT zymoplastische Substanzen genannt. Die in Alkohol-Äther unlöslichen Proteide der Zellen, die ALEX. SCHMIDT Zytoglobin und Präglobulin nannte, bedingten nach ihm die gerinnungshemmende Wirkung. Diese Ansicht von ALEX. SCHMIDT, daß die von alkohol-ätherlöslichen Stoffen befreiten Globuline koagulationshemmend wirken, im Gegensatz zu der gerinnungserregenden Wirkung der phosphatidhaltigen Globuline ist durch neuere Untersuchungen von C. A. MILLS⁴ und Mitarbeitern bestätigt worden.

Während des Lebens war nach SCHMIDT die gerinnungshemmende Wirkung der Zellen die vorherrschende, während außerhalb des Körpers oder bei der Berührung mit Fremdkörpern die gerinnungsbeschleunigende Wirkung vorzugsweise zur Geltung kommen würde. Die Parenchymmassen der Organe und Gewebe, durch welche das Blut in den Kapillaren fließt, waren nach ihm diejenigen mächtigen Zellenmassen, welche in erster Linie das Flüssigbleiben des Blutes bedingen. In diesem Zusammenhange ist daran zu erinnern, daß die Zellen reichlich Nukleoproteide enthalten und daß in neuerer Zeit DOYON⁵ und Mitarbeiter die gerinnungshemmende Wirkung der Nukleinsäuren und der Nukleoproteide gezeigt haben.

¹ Ref. in Zentralbl. f. d. med. Wiss. 28 (1890), S. 265. ² MORAWITZ, HOFMEISTER: Beiträge 5; ARTHUS, Compt. rend. soc. biol. 55; DASTRE ebenda 55. ³ Die Gerinnung des Blutes (herausgegeben von M. v. FREY, Leipzig 1891). ⁴ Journ. of biol. Chem. 46 und Amer. Journ. of Physiol. 57 u. 61. ⁵ Compt. rend. soc. biol. 73 u. 74 und Arch. internat. de Physiol. 16 u. 18.

Bedeutung der Kalksalze. Schon vor längerer Zeit hat BRÜCKE gezeigt, daß der Faserstoff eine kalziumphosphathaltige Asche liefert. Daß die Kalksalze die Gerinnung beschleunigen oder in fermentarmen Flüssigkeiten sogar hervorrufen können, ist eine durch die Untersuchungen von HAMMARSTEN, GREEN, RINGER und SAINSBURY seit längerer Zeit bekannte Tatsache; aber erst nach den wichtigen Untersuchungen von ARTHUS und PAGÈS¹ ist die Notwendigkeit der Kalksalze für die Gerinnung des Blutes oder Plasmas allgemein angenommen worden.

Nach einer früher allgemein akzeptierten Ansicht sollten die löslichen, durch Oxalat fällbaren Kalksalze notwendige Bedingungen für die fermentative Umwandlung des Fibrinogens sein, indem nämlich das Thrombin bei Abwesenheit von löslichem Kalksalz unwirksam sein sollte. Diese Ansicht ist indessen, wie die Untersuchungen von ALEX. SCHMIDT, PEKELHARING und HAMMARSTEN² gezeigt haben, unhaltbar. Das Thrombin wirkt nämlich auf das Fibrinogen sowohl bei Ab- wie bei Anwesenheit von ionisiertem Kalksalz.

Nach PEKELHARING³ ist das Thrombin die Kalkverbindung des Prothrombins, und man könnte deshalb auch geneigt sein, das Wesen der Gerinnung in einer Überführung von Kalk auf das Fibrinogen und der Ausscheidung der unlöslichen Kalkverbindung, des Fibrins, zu suchen. Hiergegen kann man indessen unter anderem einwenden, daß man das Fibrin, wenn auch noch nicht absolut kalkfrei, jedoch so arm an Kalk erhalten hat (HAMMARSTEN)⁴, daß, wenn der Kalk dem Fibrinmoleküle angehörte, das Fibrinmolekül mehr als zehnmal größer als das Hämoglobinmolekül sein sollte, was nicht anzunehmen ist.

Wenn der Kalk also für die Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin bei Gegenwart von Thrombin ohne Bedeutung zu sein scheint, so widerspricht dies jedoch, wie oben bemerkt, nicht der Beobachtung von ARTHUS und PAGÈS von der Unentbehrlichkeit der Kalksalze für die Gerinnung des Blutes und des Plasmas. Nach der älteren, von PEKELHARING herrührenden und von einer Mehrzahl von Forschern unterstützten Ansicht sollen hierbei die ionisierten Kalksalze das wirksame Moment sein, indem sie ein notwendiges Bedingnis für die Entstehung des Thrombins aus dem Prothrombin sein sollen. Gegen diese Anschauung sind indessen in letzterer Zeit H. W. VINES⁵ wie auch B. STUBER und Mitarbeiter⁶ aufgetreten (siehe S. 255).

Zusammenfassung der älteren Ansichten. Versucht man eine Zusammenfassung der in dem Vorigen angeführten, etwas älteren Untersuchungen und Ansichten zu machen, so dürfte man wohl folgendes als das Wesentlichste ansehen können. Für die Gerinnung sind in erster Linie zwei Stoffe erforderlich, das Fibrinogen und das Thrombin. Das Fibrinogen ist in dem Plasma präformiert vorhanden. Das Thrombin kommt dagegen im lebendigen Blute nicht, wenigstens nicht in nennenswerter Menge als solches vor, sondern wird aus einer anderen Substanz, dem Prothrombin, welches nach einigen in dem Plasma präformiert vorkommt, nach anderen dagegen aus den Formelementen heraustritt, gebildet. Für das Zustandekommen dieser Thrombinbildung ist die Gegenwart von Kalksalzen notwendig, während die letzteren für die enzymatische Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin nicht notwendig sind. Für die Entstehung des Thrombins aus seiner Muttersubstanz, dem Prothrombin, sind aber außer den Kalksalzen auch andere, zymoplastisch wirkende Substanzen, die von den Formelementen stammen, notwendig.

¹ HAMMARSTEN, *Nova Acta reg. Soc. Scient. Upsal.* (3) 10, 1879; GREEN, *Journ. of Physiol.* 8; RINGER und SAINSBURY ebenda 11 u. 12; ARTHUS et PAGÈS und ARTHUS, vgl. Fußnote 2, S. 199 und HAMMARSTEN, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 22. ² HAMMARSTEN ebenda 22, wo die anderen Forscher zitiert sind. ³ Vgl. Fußnote 3, S. 203 und besonders VIRCHOW-Festschr. 1, 1891. ⁴ *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 28. ⁵ *Journ. of Physiol.* 55. ⁶ *Bioch. Zeitschr.* 134 u. 154.

Prothrombin und Kinase. Der Ausgangspunkt für die neueren Untersuchungen über die Natur dieser zymoplastischen Substanzen war die seit lange bekannte, besonders von DELEZENNE am Vogelblutplasma studierte gerinnungsbeschleunigende Wirkung verschiedener Gewebsextrakte. Nach MORAWITZ sollen diese Extrakte eine, bezüglich ihrer Natur noch nicht bekannte, von ihm Thrombokinase genannte Substanz enthalten, welche bei Gegenwart von Kalksalz das Prothrombin in Thrombin überführt. Nach MORAWITZ sind also für die Blutgerinnung folgende Stoffe erforderlich, nämlich: Fibrinogen, Prothrombin, Kalksalze und Kinase; die zwei letztgenannten sollten für den Umsatz des Prothrombins in Thrombin notwendig sein. Diese Ansicht dürfte wohl auch — jedenfalls in ihren Hauptzügen — die gegenwärtig von vielen, vielleicht von den meisten Forschern akzeptierte Theorie der Blutgerinnung sein. Man hat aber den einzelnen Substanzen verschiedene Namen gegeben. Das Prothrombin hat MORAWITZ Thrombogen, BORDET und DELANGE Serozym genannt. Die Thrombokinase (MORAWITZ) nennen die letztgenannten Forscher Zytozym und das Thrombin entsteht nach ihnen, wie nach MORAWITZ, aus Sero- und Zytozym bei Gegenwart von Ca^{+} .

Das Thrombogen ist jedoch nach MORAWITZ nicht identisch mit dem Prothrombin (anderer Autoren), welches er α -Prothrombin nennt, sondern ist eine Muttersubstanz des letzteren. Den Vorgang bei der Thrombinbildung kann man sich nach ihm in der Weise vorstellen, daß die Kinase erst das Thrombogen in α -Prothrombin umsetzt, welches letzteres dann durch die Kalksalze in Thrombin (α) übergeführt wird. BORDET und DELANGE nehmen ebenfalls eine Vorstufe des Serozyms, ein Proserozyym, an, welches in unbekannter Weise in Serozym übergeführt wird.

Welcher Art ist nun die als Thrombokinase (Zytozym) wirkende Substanz (bzw. Substanzen)? Nach ALEX. SCHMIDT sind die zymoplastischen Substanzen hitzebeständig und alkohollöslich, und er nahm das Vorkommen von Lecithin in ihren Lösungen an. Auch WOOLDRIDGE war einer ähnlichen Ansicht, und es haben dann ZAK, BORDET und DELANGE und besonders HOWELL² gezeigt, daß Phosphatide zymoplastisch wirksam sein können. Dies gilt jedoch nicht von allen Phosphatiden, und die zymoplastische Substanz, d. h. die Thrombokinase (Zytozym), soll nach HOWELL und J. MAC LEAN Kephalin³ sein.

Daß das Kephalin diese Wirkung hat, ist nicht zu bezweifeln. Dies steht aber in einem gewissen Widerspruch zu der Erfahrung, daß die stark zymoplastisch wirkenden Organextrakte alkoholfällbar und nicht hitzebeständig sind. Dieser Widerspruch dürfte indessen vielleicht nur scheinbar sein, indem, wie HOWELL näher ausgeführt hat, das abweichende Verhalten der Organextrakte durch den Gehalt derselben an alkoholfällbarem und hitzeokoagulablem Eiweiß, welches das Kephalin mit niederreißt, erklärt werden könnte.

Der Nachweis, daß das Kephalin zymoplastisch wirkt, bedeutet einen wesentlichen Fortschritt in der Forschung auf diesem Gebiete, indem man sonst leider gar zu oft mit unreinen Lösungen von meistens unbekanntem Stoffen gearbeitet hat. Diese Wirkung des Kephalins schließt jedoch nicht die Möglichkeit aus, daß auch andere Stoffe zymoplastisch wirken können. So sollen nach B. STUBER und R. HEIM⁴ Fettsäuren und nach K. SCHILLING⁵ auch Fette imstande sein, nahezu die gleiche Wirkung wie Thrombokinase hervorzurufen, und nach ZUNZ und P. GYÖRGY⁶ sollen Aminosäuren und Peptide ähnlich wie die Kinase, wenn

¹ Die Arbeiten von MORAWITZ findet man in HOFMEISTERS Beiträgen 4 u. 5 und Deutsch. Arch. f. klin. Med. 79 u. 80 und in Handb. d. Bioch. von OPPENHEIMER; J. BORDET et L. DELANGE, Compt. rend. soc. biol. 75 u. 82 und Annal. de l'Institut PASTEUR 26 u. 27. ² E. ZAK, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 70 u. 74; BORDET et DELANGE l. c.; H. HOWELL, Amer. Journ. of Physiol. 24, 26, 31, 35, 36, 40, 47 und The HARVEY-Lectures 1916—1917. ³ Amer. Journ. of Physiol. 41, 43. Vgl. ferner A. GRATIA und P. LEVENE, Journ. of biol. Chem. 50 und E. ZUNZ und J. LA BARRE, Arch. internat. de Physiol. 18. ⁴ Münch. med. Wochenschr. 61 und Bioch. Zeitschr. 77. ⁵ Ebenda 92. ⁶ Compt. rend. soc. biol. 76 und MALYS Jahresb. 44.

auch schwächer wirken können. Die Ansicht, daß die Thrombokinase ein Phosphatid sei, steht übrigens nicht unbestritten da. FR. RUMPF¹, der allerdings nicht bestreitet, daß Lipotide bei der Gerinnung eine Rolle spielen können, bestreitet ihre Identität mit der Thrombokinase, weil sie in gewissen Fällen, in denen die Gewebssäfte eine rasche Gerinnung hervorrufen, unwirksam sind. Auch PEKELHARING², der für die Thrombinbildung nur zwei Stoffe, Prothrombin und Kalksalz, als notwendig erachtete, war der Ansicht, daß die Lipotide nicht als Thrombokinase wirken, gab aber zu, daß sie durch Beseitigung hemmender Stoffe eine die Gerinnung fördernde Wirkung ausüben können. Sieht man vorläufig von der Frage ab, ob die zymoplastischen Stoffe direkt oder indirekt (durch Beseitigung hemmender Einflüsse) wirken, so steht es jedenfalls fest, daß Phosphatide — wenigstens das Kephalin — eine kräftige zymoplastische Wirkung zeigen.

Woher stammen nun die an der Gerinnung beteiligten Stoffe? Der Ursprung des Fibrinogens ist schon oben (S. 200) besprochen worden. Bezüglich des Prothrombins divergierten die Ansichten früher insoferne, als es nach ALEX. SCHMIDT in dem zirkulierenden Plasma präformiert vorhanden sein sollte, während nach PEKELHARING das Plasma keine nennenswerten Mengen davon enthielt und das Prothrombin vor der Gerinnung aus den Formelementen heraustreten würde. Nunmehr scheint man recht allgemein der Ansicht zu sein, daß das Prothrombin präformiert in dem Plasma vorkommt; aber ein Übergang von etwas Prothrombin aus den Formelementen des Blutes vor der Gerinnung hat man auch als wahrscheinlich anzunehmen. MORAWITZ³ hat nämlich aus den Blutplättchen Prothrombin erhalten und zu ähnlichen Resultaten ist auch S. BAYNE JONES⁴ gekommen. Bei dem sehr leichten Zerfalle der Plättchen muß wohl also etwas Prothrombin in das Plasma übergehen. Für den Ursprung des Prothrombins aus den Blutplättchen spricht ferner der Umstand, daß das Knochenmark, in welchem die Plättchen anscheinend gebildet werden, das einzige Organ ist, in dem man sowohl nach älteren (von WRIGHT u. a.) wie neueren Untersuchungen (von C. und K. DRINKER⁵ und M. YAMADA⁶) Thrombin und Prothrombin nachgewiesen hat.

Da man zymoplastisch wirkende Extrakte aus den verschiedensten Geweben und Organen erhalten hat, scheint die Bildung solcher Substanzen eine allgemeine Funktion der Zellen zu sein, und man könnte also das Vorkommen von Thrombokinase in den verschiedenen Formelementen des Blutes erwarten. Inwieweit dies der Fall ist, kann man noch nicht sagen. Da aber BORDET et DELANGE⁷ ihr Zytozym aus den Plättchen haben darstellen können, ist es jedenfalls sicher, daß die Blutplättchen diese Substanz enthalten.

Theorien über die Wirkung von Prothrombin, Kalksalz und Kinase. Über die Art und Weise, wie die drei Stoffe Prothrombin, Kalksalz und Thrombokinase (Zytozym) zusammenwirken, gibt es hauptsächlich zwei verschiedene Ansichten, indem man nämlich teils eine direkte und teils eine indirekte Wirkung der Thrombokinase annimmt.

Nach der älteren, von MORAWITZ herrührenden, aber auch von neueren Forschern wie BORDET und DELANGE und J. MELLANBY⁸ akzeptierten Ansicht soll die Wirkung eine direkte sein, und die Kinase soll bei Gegenwart von Kalksalz das Prothrombin in irgend einer Weise in Thrombin überführen. Da auch das gereinigte Kephalin diese Umwandlung bewirkt, kann man keine enzymatische Wirkung dieser Kinase annehmen. Gegen eine solche Annahme spricht auch, daß eine bestimmte Menge Kinase stets eine bestimmte Menge Prothrombin in Thrombin überführt (BARRATT, GASSER)⁹.

¹ Bioch. Zeitschr. 55. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 89. ³ Arch. f. klin. Med. 79. ⁴ Amer. Journ. of Physiol. 30. ⁵ Ebenda 41. ⁶ Bioch. Zeitschr. 87. ⁷ l. c. ⁸ Journ. of Physiol. 51. Siehe auch GRATIA, Annal. PASTEUR 35 und BORDET ebenda 34. ⁹ J. O. W. BARRATT, Bioch. Journ. 9 und H. GASSER, Amer. Journ. of Physiol. 42.

Die andere Ansicht, welche eine indirekte Wirkung der Kinase annimmt, rührt von HOWELL her. Nach ihm ist es nicht eine Kinase, sondern das Kalzium, welches (als Katalysator) auf das Prothrombin wirkt; und die Wirkung der Kinase, d. h. des Kephalins, besteht nach ihm darin, daß sie als Antikörper auf eine Substanz einwirkt, welche unter normalen Verhältnissen die aktivierende Wirkung des Kalziums auf das Prothrombin verhindert. In naher Beziehung zu dieser Theorie steht die oben (S. 253) erwähnte Ansicht von PEKELHARING.

Antithrombin. Seit lange hat man allgemein angenommen, daß im Blute mindestens eine, die Blutgerinnung hemmende Substanz, ein Antithrombin¹, vorkommt. Mit Recht hat jedoch HOWELL hervorgehoben, daß man hier zwischen zwei Arten von Hemmungswirkung unterscheiden kann. Die eine Hemmungswirkung kann der Art sein, daß sie die Einwirkung des fertigen Thrombins auf das Fibrinogen, analog der Wirkung des Hirudins, aufhebt — also eine wahre Antithrombinwirkung. Die andere Art von Hemmungswirkung könnte eine verhinderte Umwandlung des Prothrombins in Thrombin sein, und eine in dieser Weise wirkende Substanz könnte man Antiprothrombin nennen. Nach HOWELLS Untersuchungen, auf die hier nicht ausführlicher eingegangen werden kann, würde das Kephalin in doppelter Weise gerinnungsbeschleunigend wirken können. Einerseits könnte es auf das Antithrombin, vielleicht durch Bindung desselben, einwirken und die hemmende Wirkung dadurch aufheben. Andererseits könnte es auf ein Antiprothrombin einwirken, welches vielleicht durch eine Verbindung mit dem Prothrombin die Umwandlung des letzteren in Thrombin verhinderte.

Das Kephalin könnte also auch auf ein Antiprothrombin wirken, und HOWELL und Mitarbeiter glauben in der Tat, ein solches gefunden zu haben. In Herzmuskeln, Leber und Lymphdrüsen haben sie nämlich ein anderes Phosphatid gefunden, welches infolge seines Vorkommens besonders in der Leber Heparin genannt wurde, und welches im Gegensatz zu dem Kephalin gerinnungshemmend wirkt. Das Heparin wirkt nicht als ein Antithrombin, sondern es soll eher ein Proantithrombin in Antithrombin überführen.

Ein schwach wirkendes, fermentarmes Serum kann durch Zusatz von Alkali oder Säure (ALEX. SCHMIDT, MORAWITZ) reaktiviert werden, und hierbei entsteht nach MORAWITZ ein Thrombin (β), welches von dem gewöhnlichen α -Thrombin etwas verschieden ist. Nach HOWELL², WEYMOUTH, RICH und GASSER soll es hier um eine Thrombin-Antithrombinverbindung sich handeln, die durch Einwirkung von Alkali oder Säure unter Freiwerden von Thrombin zerlegt wird.

LOEBS Untersuchungen. L. LOEB³, welcher umfassende Untersuchungen über die Blutgerinnung, meistens bei den Crustaceen, ausgeführt hat, ist zu folgender Ansicht gelangt. Die Gerinnung bei den Crustaceen kann nach ihm zweierlei Art sein. Es kann teils eine Agglutination der Amöbozyten und teils eine Fibrinbildung auf Kosten eines Fibrinogens in dem Plasma stattfinden. Diese letztere Gerinnung soll im wesentlichen derselben Art wie die bei Wirbeltieren vorkommende sein. Die hierbei gerinnungserregend wirkende Substanz ist aber auch bei Abwesenheit von Kalksalzen wirksam und verhält sich also wie ein Thrombin. Die Gewebe enthalten gerinnungsbeschleunigende Bestandteile, von LOEB Koaguline genannt, die nicht mit den Koagulinen der Blutgerinnung und des Blutserums identisch sind, und diese Koaguline sollen ebenfalls, wenn auch nur bei Gegenwart von Kalksalzen (wenn Verf. die Arbeiten LOEBS richtig verstanden hat) direkt auf das Fibrinogen koagulierend wirken. Nach LOEB wirken die Gewebskoaguline jedenfalls nicht als die Kinasen bei den Wirbellosen, und er findet es auch wenig wahrscheinlich, daß sie bei den Wirbeltieren als Kinasen wirken sollten. Unter günstigen Umständen kann zwar die Kombination von Blut und Gewebskoagulinen stärker wirksam sein als die Summe der Einzelwirkungen. Daß dies von einer Aktivierung durch eine Kinase herrühren sollte, ist allerdings eine Erklärungsmöglichkeit, ist aber nach LOEB nicht bewiesen.

Die Koaguline aus Blut sind, wie oben erwähnt, nach LOEB verschieden von den Gewebskoagulinen. Die letzteren sind für verschiedene Tierklassen derart adaptiert, daß sie das Blut einer bestimmten Tierklasse zur rascheren Koagulation als das einer anderen Klasse bringen. Die Erythrozyten der Säugetiere (Katze, Hund, Kaninchen) enthalten dagegen

¹ Betreffend die Darstellung von antithrombinhaltigem Plasma vgl. man HOWELL l. c.; HARVEY-Lectures und GASSER l. c. ² l. c. und F. W. WEYMOUTH, Amer. Journ. of Physiol. 32 und A. R. RICH ebenda 43; GASSER l. c. ³ The medic. News, New-York 1903 und VIRCHOWS Arch. 176; HOFMEISTERS Beiträge 5, 6, 8, 9 und Bioch. Zentralbl. 6, S. 829 u. 889.

nach LOEB und FLEISCHER¹ Koaguline von so weitgehender spezifischer Adaptierung, daß sie es möglich machen, zwischen Blutkörperchen verschiedener Arten von Säugetieren zu unterscheiden oder, falls die Erythrozyten bekannt sind, ein unbekanntes Plasma zu erkennen.

Theorie von NOLF. Für die Wirkung der zymoplastischen Substanzen und das Wesen der Gerinnung überhaupt hat P. NOLF² eine besondere Theorie aufgestellt.

Nach NOLF, der ebenfalls eine Beteiligung sowohl des Fibrinogens wie des Prothrombins, der Thrombokinase und der Kalksalze an der Gerinnung annimmt, handelt es sich bei der Gerinnung des Plasmas (die Gerinnung einer Fibrinogenlösung mit Thrombin soll ein anderer Prozeß sein) um eine gegenseitige Ausfällung der drei Kolloide Fibrinogen, Thrombogen (= Prothrombin) und Thrombozym (= Thrombokinase), welche alle drei in dem Fibringerinnel enthalten sein sollen. Das Fibringerinnel kann also, je nach der relativen Menge der drei Substanzen eine wechselnde Zusammensetzung haben. Das Thrombin ist nach NOLF kein Gerinnungserreger, sondern ein Produkt der Gerinnung, ein Rest von in Lösung gebliebenem Fibrin. Es ist eine fibrinogenarme, das Fibrin dagegen eine fibrinogenreiche Verbindung der drei Kolloide. Sowohl das Prothrombin wie die Kinase (das Thrombozym) finden sich in jedem Plasma und die Gewebsextrakte enthalten keine für die Gerinnung notwendigen Stoffe, sondern nur gerinnungsbeschleunigende, thromboplastische Substanzen, welche der Thrombokinase (von MORAWITZ) beigemengt sind. Das Plasma enthält auch Antithrombin.

Die Gerinnung besteht nach NOLF darin, daß der labile Gleichgewichtszustand zwischen den verschiedenen Plasmabestandteilen gestört wird. Der erste Anstoß hierzu geht von den thromboplastischen Substanzen aus, und als thromboplastische Wirkung bezeichnet er jeden Einfluß physikalischer oder chemischer Art, z. B. eine Glasgefäßwand, einen suspendierten Körper, ein Kolloid usw., welcher eine Verbindung der drei Stoffe ermöglicht. Durch diesen thromboplastischen Einfluß soll die hemmende Wirkung des Antithrombins aufgehoben werden können. Das Thrombin wirkt nach NOLF als ein proteolytisches Enzym. Auf die neueren Arbeiten von NOLF³, auch die über die Wirkung des Chloroforms auf die Gerinnung, kann hier nur hingewiesen werden; und auf die Gründe, welche für und die Beobachtungen, welche gegen seine Theorie sprechen, ist es nicht möglich, hier einzugehen.

Theorie von HEKMA. Eine andere Theorie rührt von HEKMA⁴ her. Nach ihm kommt das Fibrinogen im Plasma als eine durch Wasserimbibition stark gequollene Alkaliadsorptionsverbindung des Fibrins vor. Das Fibrin ist nämlich nach HEKMA als ein reversibles Gel anzusehen, dessen mit Hilfe des Blutalkalis erzeugte Solphase mit dem in Blut und Körperflüssigkeiten vorhandenen Fibrinogen identisch sein soll. Jede Einwirkung, durch welche Alkali oder Wasser dem Fibrinogen entzogen wird, führt es in den Gelzustand über und ruft also Gerinnung hervor, und in dieser Weise wirken als alkalibegieriger Substanzen das Thrombin, Phosphatide u. a., beim Zerfall der Formelemente freigewordene oder in den Gewebsextrakten enthaltene Stoffe. Das Fibrin wird, zum Unterschied von anderem Eiweiß, nach Ausflockung aus der Solphase in Fadenform als elastisches Gel ausgeschieden, und HEKMA hat die verschiedenen Phasen dieser Ausscheidung auch von kolloidchemischem Standpunkt studiert. Hierzu ist jedoch zu bemerken, daß wenn man von typischem, faserigen Fibrin ausgeht, der Vorgang nicht reversibel ist, denn solches Fibrin löst sich nicht in verdünntem Alkali ohne Denaturierung und Austritt von Stickstoff. Die äußerst kleinen Thrombinmengen, die zur Koagulation einer Fibrinogenlösung hinreichend sind, wirken ferner nicht durch Alkalientziehung und in neuerer Zeit hat auch WÖHLISCH⁵ Untersuchungen mitgeteilt, welche die Unhaltbarkeit der Theorie HEKMAS zeigen.

Theorie von VINES. Nach dieser Theorie sollen die Kalziumionen weder das Prothrombin in Thrombin umsetzen, noch überhaupt von wesentlicher Bedeutung für die Gerinnung sein. Das Wesentliche soll eine jedenfalls noch unbekannt kalkhaltige organische Verbindung sein, und die Fähigkeit der Oxalate die Gerinnung zu verhindern soll daran liegen, daß sie ein oxalathaltiges Komplex mit dieser organischen Verbindung bilden. Betreffend die Einwände, welche gegen die Untersuchungen von VINES gemacht werden können, wird auf die Arbeit von E. WÖHLISCH und K. PASCHKIS⁶ hingewiesen.

Theorie von STUBER. Diese Theorie ähnelt dem Vorigen darin, daß sie die hemmende Wirkung der Oxalate durch die Bildung eines nicht koagulablen (aber kalkfreien) Fibrinogenkomplexsalzes zu erklären sucht. Sie geht von der Tatsache aus, daß zur vollständigen Gerinnungshemmung eine größere Menge Oxalat als zur Ausfällung des Gesamtkalziums notwendig ist, und in der letzten (dem Verf. zugänglichen) Arbeit haben STUBER und F. FOCKE⁷ Versuche angeführt, nach welchen die Blutgerinnung auch ohne Anwesenheit von Kalk eintreten können soll. Nach der Ansicht des Verfassers sind weitere, auch nach anderer

¹ L. LOEB und FLEISHER, *Bioch. Zeitschr.* 28. ² *Arch. internat. de Physiol.* Vol. 6, Fasc. 1, 2 u. 3 und Vol. 7 u. 9. ³ *Ebenda* 16 u. 18 und *Compt. rend. soc. biol.* 83—85. ⁴ *Bioch. Zeitschr.* 62—64, 73, 74, 77 u. 143. ⁵ *Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin* 40. ⁶ *Ebenda*; H. W. VINES, *Journ. of Physiol.* 55. ⁷ *Bioch. Zeitschr.* 154; siehe auch ebenda 134.

Versuchsordnung ausgeführte Untersuchungen notwendig, bevor man die Beweiskraft der erwähnten Versuche sicher beurteilen kann.

Nach der Theorie von J. W. PICKERING¹ soll das Fibrinogen des intravaskulären Blutes von dem aus dem Blutplasma isolierten Fibrinogen dadurch sich unterscheiden, daß es nicht bei 56—57° C koaguliert und anders gegen die Fällungsmittel Ammoniumsulfat und Chlornatrium sich verhält. Diese Unterschiede sollen dadurch bedingt sein, daß im zirkulierenden Blute ein Fibrinogen-Prothrombinkomplex in Verbindung mit einem schützenden Kolloid vorkommt. Wird diese Verbindung mit Kolloid durch Schlagen des Blutes oder durch störende Momente gelöst, so findet eine Aktivierung des Prothrombins durch Calciumen statt und die Gerinnung erfolgt. Das Thrombin und die Thrombokinase sollen indessen nur Aktivatoren, aber nicht Initiatoren der Koagulation sein.

Es gibt auch andere Theorien der Blutgerinnung, die indessen so wenig begründet sind, daß eine Besprechung derselben hier nicht notwendig ist.

Ursachen des Flüssigbleibens des Blutes. Nach der oben gelieferten Übersicht der, im Anschluß an die Theorie von MORAWITZ ausgeführten, neueren Untersuchungen würden also als Ursachen des Flüssigbleibens des Blutes im Leben hauptsächlich die folgenden zwei Momente — die Gegenwart von Antithrombin und die Abwesenheit von Thrombokinase — in Betracht kommen. In dem Maße wie das Blut reicher an Antithrombin (d. h. gerinnungshemmenden Stoffen) ist, gerinnt, wie namentlich HOWELL gezeigt hat, das Fibrinogen langsamer, und deshalb gerinnt das an Antithrombin besonders reiche Blut von Vögeln und Schlangen sehr langsam. Im Blute etwa vorhandene kleine Thrombinmengen sollen durch das Antithrombin unwirksam gemacht werden. Zu bemerken ist indessen, daß es auch Forscher² gibt, die einem Antithrombin keine solche Bedeutung für das Flüssigbleiben des Blutes zuerkennen. Als die wesentlichste Ursache der Nichtgerinnung des Blutes im Leben betrachtet man jedoch meistens die Abwesenheit von Thrombokinase. Im gelassenen Blute soll, wahrscheinlich durch den Zerfall der Blutplättchen, Kinase in reichlicher Menge auftreten. Hierdurch wird in noch nicht bekannter Weise eine reichliche Umwandlung von Prothrombin in Thrombin ermöglicht, gleichzeitig wird wahrscheinlich auch die hemmende Wirkung des Antithrombins aufgehoben und die Gerinnung erfolgt. Die Wirkung der Kinase kann nämlich teils eine direkte, also eine Umwandlung des Prothrombins in Thrombin, und teils eine indirekte, eine Aufhebung gewisser Hemmungswirkungen, welche die Wirkung des Thrombins oder die Umwandlung des Prothrombins in Thrombin verhindern, sein. Ob das gebildete Thrombin als ein Enzym oder in anderer Weise wirkt, muß man bis auf weiteres als eine offene Frage betrachten.

Der Grund, warum das Plasma keine Thrombokinase enthält, würde darin liegen, daß das gesunde Gefäßendothel nicht als Reiz auf die Formelemente (Blutplättchen) wirkt und daß die letzteren folglich unter diesen Umständen keine nennenswerte Menge Kinase abgeben. Eine solche Abgabe geschieht erst außerhalb der Gefäße, und zwar rasch in Berührung mit Fremdkörpern, die übrigens auch bei Gegenwart von nur Thrombin gerinnungsbeschleunigend wirken dürften. Als Fremdkörper wirkt auch die geschädigte Gefäßwand, welche deshalb einen Zerfall von Formelementen und eine lokale Gerinnung auch im Leben bewirken kann.

Aus der obigen Darstellung dürfte es deutlich hervorgehen, daß es in der Lehre von der Blutgerinnung so viele einander widersprechende Angaben und Beobachtungen und so viele unklare Punkte gibt, daß es augenblicklich kaum möglich sein dürfte, eine klare Zusammenfassung der verschiedenen Ansichten zu geben und eine aus ihnen hervorgehende, dieselben einigermaßen vermittelnde Gerinnungstheorie aufzustellen. Die oben etwas ausführlicher besprochene Theorie, welche wahrscheinlich die meisten Autoren akzeptiert haben, ist ebenfalls

¹ Mit D. DE SOUZA, *Bioch. Journ.* 17. ² Siehe u. a. J. W. PICKERING und J. A. HEWITT, *Bioch. Journ.* 16 und *Proc. Roy. Soc. London B.* 93.

in mehreren Punkten recht lückenhaft und einer weiteren Prüfung, namentlich mit möglichst reinen Stoffen, sehr bedürftig.

Wirkungsweise der gerinnungshemmenden Stoffe. Von den gerinnungsbeschleunigenden Stoffen ist in dem Vorigen wiederholt die Rede gewesen. Die Wirkungsweise der die Gerinnung hemmenden oder verzögernden Stoffe ist allerdings nicht klar und vielfach umstritten, kann aber, wie es scheint, entweder von einer mehr direkten oder von einer indirekten Art sein. So können z. B. die Oxalate durch Ausfällung des Kalkes die Thrombinbildung aus Prothrombin verhindern (die gewöhnliche Ansicht). Sie könnten (nach VINES) mit einer organischen Kalziumverbindung ein organisches Kalzium-Oxalatkomplex bilden, oder sie könnten (nach der Ansicht von ARTHUS und PAGÈS wie von B. STUBER)¹ in anderer Weise den Umsatz des Fibrinogens in Fibrin verhindern. Die Schlangengifte scheinen bei verschiedenen Arten verschiedenartig zu wirken. Einige scheinen zerstörend auf das Antithrombin und dadurch beschleunigend auf die Thrombinbildung zu wirken. Andere dagegen dürften durch hemmende Wirkung auf die Thrombokinasen und die Thrombinbildung eine gerinnungshemmende Wirkung ausüben. Das Hirudin kann, wie man allgemein annimmt, als Antithrombin eine unwirksame Verbindung mit dem Thrombin eingehen und dadurch die Gerinnung verhindern. In anderen Fällen kann die Wirkung der Hemmstoffe eine indirekte sein, indem sie wie die Albumosen u. a. den Körper zur Bildung besonderer Stoffe veranlassen, ein Verhalten, welches in nächster Beziehung zu der intravaskulären Gerinnung steht.

Intravaskuläre Gerinnung. Durch die Untersuchungen von ALEX. SCHMIDT und seinen Schülern, wie auch von WOOLDRIDGE, WRIGHT² u. a. weiß man, daß eine intravaskuläre Gerinnung durch intravenöse Injektion einer reichlichen Menge Thrombinlösung, wie auch durch Injektion von Leukozyten oder von Gewebefibrinogen (unreinem Nukleoproteid) in das kreisende Blut zustande kommen kann. Auch unter anderen Verhältnissen, wie nach Injektion von Schlangengift (MARTIN u. a.)³, von einigen nach dem Prinzipie von GRIMAUX synthetisch dargestellten, eiweißähnlichen Kolloidsubstanzen (HALLIBURTON und PICKERING)⁴ und auch von anderen Stoffen kann eine intravaskuläre Gerinnung auftreten. Wird von den genannten Stoffen zu wenig injiziert, so beobachtet man oft nur eine bedeutend herabgesetzte Gerinnungstendenz des Blutes. Nach WOOLDRIDGE kann man im allgemeinen behaupten, daß nach einem kurzdauernden Stadium gesteigerter Gerinnungsfähigkeit, welches zu totaler oder partieller intravaskulärer Gerinnung führen kann, ein zweites Stadium herabgesetzter oder aufgehobener Gerinnungsfähigkeit des Blutes folgt. Jenes Stadium wurde von WOOLDRIDGE als „positive“ und dieses als „negative Phase“ der Gerinnung bezeichnet. Diese Angaben sind von mehreren Forschern bestätigt worden.

Zur Erklärung der positiven Phase liegt es am nächsten, an die Wirkung des reichlich eingeführten, bzw. durch die eingeführten Substanzen in reichlichen Mengen gebildeten Thrombins zu denken. Die Entstehung der negativen Phase, welche besonders leicht, außer durch Pepsinalbumosen, durch Extrakte auf Krebsmuskeln und andere Gewebe, durch Aalserum, Enzyme, Bakterientoxine, gewisse Schlangengifte u. a. hervorgerufen werden kann, hat man dagegen in verschiedener Weise zu erklären versucht. Am eingehendsten ist wohl die Wirkung der Albumosen, namentlich von GLEY und PACHON, SPIRO, MORAWITZ,

¹ Bioch. Zeitschr. 134 u. 154. ² A Study of the intravascular Coagulation etc. Proc. Roy. Irish Acad. (3) 2; vgl. auch WRIGHT, Lecture on tissue or Cellfibrinogen, The Lancet 1892, und: On WOOLDRIDGE'S Method of producing immunity etc. British medic. Journ. Sept. 1891. ³ Journ. of Physiol. 15. ⁴ Journ. of Physiol. 18.

NOLF, DELEZENNE, DOYON und Mitarbeitern¹, ARTHUS u. a. studiert worden. Bisher ist man zu keinen ganz entscheidenden Resultaten gelangt; man ist aber allgemein der Ansicht, daß die Leber für den Vorgang von Bedeutung ist.

Die Ursachen der Nichtgerinnbarkeit des „Peptonblutes“ scheinen mehrere zu sein, sind aber noch nicht vollständig aufgeklärt. Einerseits soll nämlich solches Blut ein Antithrombin enthalten, aber andererseits scheint auch in ihm die Thrombinbildung nicht in gehöriger Weise zustande zu kommen, trotzdem das Plasma die Bedingungen für eine Thrombinbildung enthält — es gerinnt nämlich in der Regel durch Verdünnung mit Wasser oder durch Zusatz von ein wenig Säure. Der letztere Umstand führte MELLANBY² zu der Annahme, daß die Leber infolge der Albumoseinjektion einen Überschuß von Alkali in das Blut abgibt, welches die Gerinnung des Peptonblutes verhindert. Nach L. M. MENTEN und MATHEWS³ kann diese Annahme indessen nicht richtig sein, denn sie fanden, daß nach intravenöser Peptoninjektion die Azidität des Blutes und Plasmas steigt. Das Vorkommen von einem Antithrombin in dem Peptonplasma ist eine sehr allgemeine, jedoch umstrittene Annahme, und über die Entstehung dieses Antithrombins hat man zahlreiche Untersuchungen ausgeführt. Nach NOLF sollen durch das Pepton (richtiger die Albumosen) die Leukozyten und die Gefäßwand alteriert werden und eine Substanz absondern, welche in der Leber eine Antithrombinbildung erzeugt. Nach DELEZENNE bewirken die Albumosen eine Zerstörung von Leukozyten, und hierbei wird teils eine die Gerinnung befördernde und teils eine dieselbe hemmende Substanz frei. Die erstere soll durch die Leber zerstört werden und hierdurch kommt die Wirkung der hemmenden Substanz (des Antithrombins) zur Geltung. Nach DOYON und Mitarbeiter soll auch die isolierte ausgewaschene Leber bei Durchleitung von normalem, arteriellem Blut ein thermostabiles Antithrombin abgeben, welches wie ein Nukleoprotein sich verhält. PICKERING und HEWITT⁴ leugnen aber die Bildung eines Antithrombins in der Leber auch für das Peptonblut. Daß die Leber an der Gerinnungshemmung sich beteiligt, dürfte wohl indessen sicher sein, wenn man auch nicht darüber einig ist, ob die Leber das einzige hierbei wirksame Organ ist oder nicht.

Nach DOYON⁵ soll bei Hunden die Leber das einzige Organ sein, welches unter dem Einflusse gewisser Gifte (z. B. einer großen Peptondose) Antithrombin an das Blut abgibt. Nach Ausschaltung der Leber aus der Zirkulation soll nämlich die intravenöse Einspritzung einer großen Peptonosis die Gerinnung nicht mehr aufheben. Diese Ansicht findet eine Stütze in Untersuchungen von G. P. DENNY und G. R. MINOT⁶. Nach ARTHUS soll es dagegen für alle, durch Stoffe eiweißartiger Natur hervorgerufene Vergiftungen gemeinsam sein, daß die Gerinnbarkeit des Blutes aufhört, und dies sogar nach Elimination der Leber, die also nicht allein bestimmend für die Entstehung der gerinnungshemmenden Substanz sein kann.

Die Ursachen der langsamen Gerinnung des Blutes bei der Hämophilie sind noch nicht hinreichend bekannt. Die Untersuchungen von MORAWITZ und LOSSEN, SAHLI, NOLF, HERRY und HOWELL⁷ machen es jedoch sehr wahrscheinlich, daß die Thrombokinase hierbei eine Rolle spielt. Nach SAHLI soll der Gehalt an Kinase herabgesetzt sein, nach NOLF und HERRY soll außerdem die Kinase qualitativ verändert sein können, so daß sie weniger wirksam ist. In beiden

¹ Man vgl. hierüber GROSJEAN, *Travaux du laboratoire de L. FREDERICQ* 4. Liege 1892; LEDOUX ebenda 5, 1896; NOLF, *Bull. Acad. Roy. Belgique*, 1902 u. 1905; *Bioch. Zentralbl.* 3; SPIRO und ELLINGER, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 23; FULD und SPIRO l. c.; MORAWITZ l. c. Die Arbeiten mehrerer französischer Forscher findet man in *Compt. rend. soc. biol.* 46, 47, 48, 50 u. 51 und *Arch. de Physiol.* (5) 7, 8, 9, 10; DELEZENNE, *Arch. de Physiol.* (5) 10; *Compt. rend. soc. biol.* 51 und *Compt. Rend.* 130; DOYON, *Compt. rend. soc. biol.* 68; mit MOREL und POLICARD ebenda 70. ² *Journ. of Physiol.* 38. ³ *Journ. of biol. Chem.* 43. ⁴ Fußnote 2, S. 255. ⁵ *Compt. rend. soc. biol.* 82; ARTHUS ebenda 82. ⁶ *Amer. Journ. of Physiol.* 38. ⁷ MORAWITZ und J. LOSSEN, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* 94; SAHLI ebenda 99; NOLF und HERRY, *Revue de médecine* 29, *Jahrg.* 1909; HOWELL l. c.

Fällen würde hierdurch die wiederholt beobachtete Beziehung der Gefäßwand zu der Hämophilie verständlich werden, indem nach NOLF die Thrombokinase (sein Thrombozym) auch von den Endothelzellen abgesondert wird. Eine Minderwertigkeit der hämophilen Thrombozyten, bezüglich ihrer Wirkung auf die Gerinnung, im Vergleich mit den normalen hat man in einigen Fällen, aber nicht immer beobachtet¹.

Die Nichtgerinnbarkeit des Leichenblutes rührt nach MORAWITZ² fast immer daher, daß es infolge einer Fibrinolyse kein Fibrinogen enthält.

Die Gase des Blutes sollen in dem Kapitel 17 (Über die Respiration) abgehandelt werden.

IV. Die quantitative Zusammensetzung des Blutes.

Die quantitative Blutanalyse kann nicht für das Blut als Ganzes allein gelten. Sie muß einerseits das Verhältnis von Plasma und Blutkörperchen zueinander und andererseits auch die Zusammensetzung eines jeden dieser zwei Hauptbestandteile für sich zu ermitteln haben. Die Schwierigkeiten, welche einer solchen Aufgabe im Wege stehen, sind besonders mit Rücksicht auf das lebende, noch nicht geronnene Blut nicht ganz überwunden worden. Da nun weiter die Zusammensetzung des Blutes nicht nur in verschiedenen Gefäßbezirken, sondern auch in demselben Bezirke unter verschiedenen Umständen eine verschiedene sein kann, sind auch aus diesem Grunde eine Menge von Blutanalysen erforderlich.

Das relative Volumen der Blutkörperchen und des Serums hat man nach verschiedenen Methoden zu bestimmen versucht. Hierher gehören die Methoden von L. und M. BLEIBTREU³, gegen welche indessen von mehreren Forschern, wie EYKMAN, BIERNACKI und HEDIN⁴, Einwendungen erhoben worden sind; ferner die auf die verschiedene Leitfähigkeit des Blutes und des Plasmas basierte Methode von ST. BUGARSZKY und TANGL und die kolorimetrische Methode von STEWART⁵, bezüglich welcher Methoden hier auf die Originalarbeiten hingewiesen wird.

Für klinische Zwecke hat man versucht, das relative Volumen der körperlichen Elemente des Blutes durch Anwendung einer kleinen, von BLIX konstruierten und von HEDIN näher beschriebenen und geprüften, Hämatokrit genannten Zentrifuge zu bestimmen. Eine abgemessene Menge Blut wird mit einer ebenfalls genau abgemessenen Menge einer die Gerinnung verhindernden Flüssigkeit gemischt, die Mischung in die Röhren eingeführt und dann zentrifugiert. Nach HEDIN ist es am besten, das durch 1% Oxalat flüssig erhaltene Blut mit dem gleichen Volumen einer Lösung von 9% NaCl zu verdünnen. Nach beendetem Zentrifugieren liest man die Höhe der Blutkörperchenschicht in den graduierten Röhren ab und berechnet daraus das Volumen, welches die roten Blutkörperchen (richtiger die Blutkörperchenschicht) in 100 Vol. des fraglichen Blutes einnehmen. Durch vergleichende Zählungen haben HEDIN und DALAND gefunden, daß unter physiologischen Verhältnissen eine annähernd konstante Relation zwischen dem Volumen der Blutkörperchenschicht und der Anzahl der roten Blutkörperchen besteht, so daß man also aus dem Volumen diese Zahl berechnen kann. Daß eine solche Berechnung auch in Krankheiten, wenn nur die Größe der roten Blutkörperchen nicht wesentlich von der Norm abweicht, zu annähernd richtigen Zahlen führen kann, hat DALAND⁶ gezeigt. Bei gewissen Krankheiten, wie z. B. bei der perniziösen Anämie, kann die Methode dagegen so fehlerhafte Resultate hinsichtlich der Anzahl der Blutkörperchen geben, daß sie nicht brauchbar wird.

KÖPPE⁷ hat gezeigt, daß man durch Zentrifugieren des Blutes bei hoher Tourenzahl — mehr als 5000 pro Minute — die Blutkörperchen so vollständig abtrennen kann, daß alle Zwischenflüssigkeit entfernt wird. Infolge der Abwesenheit der Zwischenflüssigkeit ändern sich die Lichtbreungsverhältnisse, und die Blutkörperchensäule wird durchsichtig, lackfarbig. Wird das Volumen der so abgetrennten Blutkörperchenschicht

¹ Vgl. WÖHLISCH, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 36 (Literatur). ² HOFMEISTERS Beiträge 8. ³ PFLÜGERS Arch. 51, 55 u. 60. ⁴ BIERNACKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 19; EYKMAN, PFLÜGERS Arch. 60; HEDIN ebenda und Skand. Arch. f. Physiol. 5. ⁵ BUGARSZKY und TANGL, Zentralbl. f. Physiol. 11; STEWART, Journ. of Physiol. 24. ⁶ HEDIN, Skand. Arch. f. Physiol. 2, S. 134 u. 361 u. 5; PFLÜGERS Arch. 60; DALAND, Fortschr. d. Med. 9. ⁷ PFLÜGERS Arch. 107. Vgl. auch R. EGE, Bioch. Zeitschr. 109.

bestimmt und andererseits die Anzahl der roten Blutkörperchen durch Rechnung ermittelt, so kann man nach diesem Verfahren das absolute Volumen der letzteren bestimmen. Diese Methode von KÖPPE scheint die zur Bestimmung des Volumens von Blutkörperchen und Plasma bzw. Serum zuverlässigste zu sein.

Bei Bestimmungen des Verhältnisses zwischen Blutkörperchen und Blutflüssigkeit dem Gewichte nach kann man von den folgenden Erwägungen ausgehen.

Findet sich in dem Blute irgend eine Substanz, welche dem Plasma ausschließlich angehört und in den Blutkörperchen nicht vorkommt, so läßt sich der Gehalt des Blutes an Plasma berechnen, wenn man die Menge der fraglichen Substanz in 100 Teilen Plasma bzw. Serum einerseits und in 100 Teilen Blut andererseits bestimmt. Bezeichnet man die Gewichtsmenge dieser Substanz in dem Plasma mit p und in dem Blute mit b, dann wird also die Menge x des Plasmas in 100 Teilen Blut:

$$x = \frac{100 \cdot b}{p} \text{ sein.}$$

Als solche Substanz, welche in dem Plasma allein vorkommen soll, ist von HOPPE-SEYLER das Fibrin und von BUNGE das Natrium (in gewissen Blutarten) bezeichnet worden. Von diesen Substanzen ausgehend haben auch die genannten Forscher die Menge des Plasmas, bzw. der Blutkörperchen, dem Gewichte nach in verschiedenen Blutarten zu bestimmen versucht.

Die in der Tabelle enthaltenen Tierblutanalysen sind von ABDERHALDEN¹ nach den Methoden von BUNGE und HOPPE-SEYLER ausgeführt worden. Die Zahlen dieser Analysen, welche in Anbetracht der recht großen Wechselungen in der Zusammensetzung des Blutes keine allgemeingültigen Werte enthalten, sondern mehr als Beispiele angeführt sind, beziehen sich auf 1000 Teile Blut. Für das Menschenblut kann, infolge der sehr schwankenden Werte der Einzelbestandteile keine entsprechende tabellarische Zusammenstellung gemacht werden, sondern es sollen in dem folgenden die Mengen der verschiedenen Bestandteile gesondert besprochen werden².

	Schweineblut		Rinderblut		Pferdeblut		Hundeblut	
	Blutkörperchen 435,09	Serum 564,91	Blutkörperchen 325,5	Serum 674,5	Blutkörperchen 397,7	Serum 602,3	Blutkörperchen 442,8	Serum 577,2
Wasser . . .	272,20	518,36	192,65	616,25	243,86	551,14	277,71	514,30
Feste Stoffe	162,89	46,54	132,85	58,249	153,84	51,15	165,10	42,89
Hämoglobin .	142,2	—	103,10	—	125,8	—	145,6	—
Eiweiß . . .	8,35	38,26	20,89	48,901	20,05	42,65	2,36	34,05
Zucker . . .	—	0,684	—	0,708	—	0,90	—	0,74
Cholesterin .	0,213	0,231	1,100	0,835	0,26	0,31	0,56	0,37
Lezithin . . .	1,504	0,805	1,220	1,129	1,93	1,05	1,02	0,98
Fett	—	1,104	—	0,625	—	0,50	—	0,91
Fettsäuren . .	0,027	0,448	—	—	0,02	0,36	—	0,70
Phosphorsäure als Nuklein .	0,0455	0,0123	0,0178	0,0089	0,05	0,01	0,05	0,01
Natron	—	2,401	0,7266	2,9084	—	2,62	1,27	2,39
Kali	2,157	0,152	0,2356	0,1719	1,32	0,15	0,11	0,14
Eisenoxyd . .	0,696	—	0,514	—	0,59	—	0,71	—
Kalk	—	0,0689	—	0,0805	—	0,07	—	0,06
Mageesia . . .	0,0656	0,0233	0,0056	0,0300	0,04	0,03	0,03	0,03
Chlor	0,642	2,048	0,5901	2,4889	0,18	2,20	0,60	2,31
Phosphorsäure	0,8956	0,1114	0,2392	0,1646	0,98	0,15	0,67	0,14
Anorg. P ₂ O ₅ .	0,7194	0,0296	0,1140	0,0571	0,76	0,05	0,54	0,05

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 23 u. 25. ² Bezüglich der Methoden zur Bestimmung der verschiedenen Blutbestandteile wird, außer auf das Werk von HOPPE-SEYLER-TIERFELDER, Handb. d. phys. u. pathol.-chem. Analyse, 9. Aufl., auch auf ABDERHALDEN, Die biologischen Arbeitsmethoden hingewiesen. Vgl. ferner J. BANG, Methoden zur Mikrobestimmung einiger Blutbestandteile, 2. Aufl., München 1920, wie auch FOLIN und WU, DENIS, BENEDIKT, BLOOR, deren Arbeiten meistens im Journ. of biol. Chem. veröffentlicht sind, und auf J. A. MANDEL und H. STEUDEL, Minimetriche Methoden der Blutuntersuchung, Berlin und Leipzig 1921.

Die Relation zwischen Blutkörperchen und Plasma kann, selbst bei derselben Tierart, unter verschiedenen Verhältnissen recht bedeutend wechseln. Bei Tieren hat man indessen in den meisten Fällen bedeutend mehr Plasma, bisweilen reichlich $\frac{2}{3}$ von der Gewichtsmenge des Blutes, gefunden¹. Für Menschenblut fand ARRONET als Mittel von neun Bestimmungen beim Manne 478,8 $\frac{0}{100}$ Blutkörperchen und 521,2 $\frac{0}{100}$ Serum in defibriniertem Blute. Beim Weibe fand SCHNEIDER² bzw. 349,6 und 650,4 $\frac{0}{100}$. W. BIE und PAUL MÖLLER³ fanden nach der Hämatokritmethode bei 10 gesunden Männern und 10 Weibern als Mittel für die Blutkörperchen beim Manne 464 und beim Weibe 387 Vol. $\frac{0}{100}$.

Wechselungen in der Anzahl der Erythrozyten. In den ersten Lebens-tagen ist die Anzahl der roten Blutkörperchen größer als bei Erwachsenen, und im Hunger kann sie zunehmen, indem die Blutkörperchen weniger rasch als das Blutplasma umgesetzt werden, und zum Teil auch weil ein Wasserverlust des Blutes stattfindet. Bei vollständigem Hungern findet auch in der Regel keine Verminderung der festen Stoffe statt.

Eine Vermehrung der Anzahl der roten Blutkörperchen hat man auch unter dem Einflusse des verminderten Luftdruckes oder des Höhenklimas beobachtet. VIAULT hatte zuerst die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, daß bei in hochgelegenen Regionen lebenden Menschen und Tieren die Anzahl der roten Blutkörperchen eine sehr große ist. So hat nach ihm z. B. das Lama etwa 16 Millionen Blutkörperchen im Kubikmillimeter. Durch Beobachtungen an sich selbst und anderen Personen wie auch an Tieren fand VIAULT als ersten Effekt des Aufenthaltes in hochgelegenen Orten eine sehr bedeutende Zunahme der Anzahl der roten Blutkörperchen, bei ihm selbst von 5—8 Millionen. Eine ähnliche Vermehrung der roten Blutkörperchen wie auch eine Steigerung des Hämoglobingehaltes unter dem Einflusse des verminderten Luftdruckes ist dann von vielen anderen Forschern sowohl an Menschen wie an Tieren beobachtet worden. Über die Ursache dieser Vermehrung hat man recht viel gestritten und man hat sogar angenommen, daß die Vermehrung nur eine relative sei, die man durch verschiedene Annahmen zu erklären versucht hat. Nunmehr kann es aber nicht bezweifelt werden, daß unter dem Einflusse des verminderten Luftdruckes eine wirkliche Vermehrung der roten Blutkörperchen stattfinden kann, wenn auch die Frage noch nicht ganz klargelegt ist⁴.

Eine Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen kommt bei Anämien aus verschiedenen Ursachen und folglich auch nach einem stärkeren Aderlasse vor. Über die Veränderungen, welchen die Anzahl, das Volumen und der Hämoglobingehalt der Erythrozyten sowohl nach dem Aderlasse wie während der Regeneration unterworfen sind, hat C. INAGAKI⁵ eingehende Untersuchungen gemacht, auf die allerdings hier nicht näher eingegangen werden kann, die aber unter anderem die schon vorher bekannte Beobachtung bestätigen, daß während der Regeneration Unregelmäßigkeiten in dem Verhalten zwischen Hämoglobinmenge und Erythrozytenzahl vorkommen können. Eine bedeutende Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen kommt auch bei chronischer Anämie und Chlorose vor; doch kann in solchen Fällen eine wesentliche Abnahme des Hämoglobingehaltes ohne eine wesentliche Abnahme der Zahl der Blutkörperchen vorkommen.

¹ Vgl. SACHARJIN in HOPPE-SEYLER, *Physiol. Chem.* S. 447; OTTO, *Pflügers Arch.* 35; BUNGE, *Zeitschr. f. Biol.* 12; L. und M. BLEIBTREU, *Pflügers Arch.* 51. ² ARRONET, *MALYS Jahresb.* 17; SCHNEIDER, *Zentralbl. f. Physiol.* 5, S. 362. ³ MALYS *Jahresb.* 43. ⁴ Die einschlägige Literatur findet man bei ABDERHALDEN, *Zeitschr. f. Biol.* 43; VAN VOORNEVELD, *Pflügers Arch.* 92. Vgl. ferner Höhenklima und Bergwanderungen von N. ZUNTZ, A. LOEWY, FRANZ MÜLLER und W. CASPARI. Berlin 1906; O. COHNHEIM, G. KREGLINGER, L. TOBLER und O. H. WEBER, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 78 und COHNHEIM, *Ergebn. d. Physiol.* 1912, 12; P. LIEBESNY, *Ref. in Ber. d. ges. Physiol.* 14. ⁵ *Zeitschr. f. Biol.* 49.

Eine höchst bedeutende Abnahme der Anzahl der roten Blutkörperchen (auf 300000—400000 in 1 cmm) und Verminderung des Hämoglobingehaltes (auf $\frac{1}{8}$ — $\frac{1}{10}$) kommt bei der perniziösen Anämie vor. Dagegen sollen dabei die einzelnen roten Blutkörperchen größer und reicher an Hämoglobin als gewöhnlich sein.

Das Blut als Ganzes enthält in gewöhnlichen Fällen 770—820 $\frac{0}{100}$ Wasser mit 180—230 $\frac{0}{100}$ festen Stoffen; unter diesen sind 173—220 $\frac{0}{100}$ organische und 6—10 $\frac{0}{100}$ anorganische. Die organischen bestehen, mit Abzug von 6—12 $\frac{0}{100}$ Extraktivstoffen, aus Eiweiß und Hämoglobin. Der Gehalt des Blutes an diesem letztgenannten Stoffe ist beim Menschen 130—150 $\frac{0}{100}$. Bei Hund, Katze, Schwein und Pferd ist der Hämoglobingehalt etwa derselbe; im Blute von Rind, Stier, Schaf, Ziege und Kaninchen war er niedriger (ABDERHALDEN).

Den größten prozentischen Gehalt an Hämoglobin hat das Blut nach den übereinstimmenden Beobachtungen von COHNSTEIN und ZUNTZ, OTTO, WINTERNITZ, ABDERHALDEN, SCHWINGE u. a., unmittelbar oder sehr bald nach der Geburt, jedenfalls innerhalb der ersten Tage. Beim Menschen hat man 2 bis 3 Tage nach der Geburt ein Maximum (200—210 $\frac{0}{100}$) beobachtet, welches größer als in irgend einer anderen Lebensperiode ist. Auf diesem Verhalten beruht auch der von mehreren Forschern beobachtete größere Reichtum an festen Stoffen in dem Blute Neugeborener. Von diesem ersten Maximum sinkt der Gehalt an Hämoglobin und Blutkörperchen allmählich zu einem Minimum von etwa 110 $\frac{0}{100}$ Hämoglobin herab, welches Minimum beim Menschen zwischen dem vierten und achten Jahre auftritt. Dann steigt der Hämoglobingehalt wieder, bis bei etwa 20 Jahren ein zweites Maximum von 137—150 $\frac{0}{100}$ erreicht wird. Auf dieser Höhe bleibt der Hämoglobingehalt nun bis gegen das 45. Jahr stehen und nimmt dann langsam und allmählich ab (LEICHTENSTERN, OTTO)¹.

Die Beschaffenheit der Nahrung kann wesentlich auf den Hämoglobingehalt des Blutes einwirken. SUBBOTIN beobachtete wenigstens bei Hunden bei einseitiger Fütterung mit kohlehydratreicher Nahrung ein Herabsinken des Hämoglobingehaltes von dem physiologischen Mittelwerte 137,5 $\frac{0}{100}$ zu 103,2 bis 93,7 $\frac{0}{100}$. TSUBOI² hat ebenfalls in Versuchen an Kaninchen und Hunden gefunden, daß bei unrichtiger Ernährungsweise mit Brot und Kartoffeln, wobei der Körper unter Abgabe von Eiweiß verhältnismäßig viel Kohlehydrat erhält, der Hämoglobingehalt herabgesetzt und das Blut reicher an Wasser wird. Nach LEICHTENSTERN findet eine allmähliche Zunahme des Hämoglobingehaltes im Blute des Menschen bei Verbesserung der Nahrung statt, und nach demselben Forscher soll ferner bei mageren Personen das Blut im allgemeinen etwas reicher an Hämoglobin als bei fetten desselben Alters sein. Daß eine herabgesetzte Menge von Erythrozyten in der Regel auch einen verminderten Hämoglobingehalt zur Folge hat, ist schon oben bemerkt worden.

Gehalt an Lipoiden. Die Menge des Fettes kann nach einer fettreichen Mahlzeit ziemlich stark zunehmen, zeigt aber auch unabhängig davon bedeutende Schwankungen. BANG³ fand bei nüchternen Menschen als Mittel 0,2 $\frac{0}{100}$. A. O. GETTLER und W. BAKER⁴ fanden bei 30 gesunden Personen rund 0,66—1,87, in einem Falle sogar 3,2 $\frac{0}{100}$. Die Lipoide des Blutes sind zum Teil, wie Fette und Lezithin (Phosphatide), verseifbar, zum Teil dagegen nicht. Die Menge der nicht saponifizierbaren beträgt nach BLOOR⁵ und J. LIFSCHÜTZ⁶ 30—50 $\frac{0}{100}$ von der Lipoidmenge und besteht hauptsächlich aus Cholesterin, nach LIFSCHÜTZ auch

¹ COHNSTEIN und ZUNTZ, PFLÜGERS Arch. 34; WINTERNITZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22; LEICHTENSTERN, Untersuchungen über den Hämoglobingehalt des Blutes etc., Leipzig 1878; OTTO, MALYS Jahrb. 15 u. 17; ABDERHALDEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 34; SCHWINGE, PFLÜGERS Arch. 73 (Literatur). Vgl. auch FEHRSEN, Journ. of Physiol. 30. ² SUBBOTIN, Zeitschr. f. Biol. 7; TSUBOI ebenda 44. ³ Bioch. Zeitschr. 94. ⁴ Journ. of biol. Chem. 25. ⁵ BLOOR, Journ. of biol. Chem. 56. ⁶ Zeitschr. f. physiol. Chem. 117.

aus Oxycholesterin und anderen Cholesterinoxydaten. Den Gehalt an Lezithin (Phosphatiden) fand BLOOR durchschnittlich gleich 3 und BANG gleich 2⁰/₁₀₀. Die Menge der Phosphatide soll nach BLOOR durchschnittlich etwa doppelt so groß in den Blutkörperchen, nämlich 4,2⁰/₁₀₀, wie in dem Plasma, 2,0⁰/₁₀₀, sein. Als Mittel für die Menge des Cholesterins fand BANG 0,9⁰/₁₀₀. BLOOR und A. KNUDSEN fanden als Mittel rund 2⁰/₁₀₀, GETTLER und BAKER 0,17—0,61⁰/₁₀₀. Das Plasma enthält nach fast einstimmigen Angaben mehr Cholesterin als die Blutkörperchen. Die letzteren enthalten überwiegend freies Cholesterin, nach HESS-THAYSEN¹ nur etwa $\frac{1}{11}$ als Ester, während in dem Plasma umgekehrt die Cholesterinester nach mehreren Angaben etwa $\frac{2}{3}$ — $\frac{4}{5}$ des Gesamtcholesterins betragen. Am Ende der Schwangerschaft und in Krankheiten, wie z. B. bei Cholämie, diabetischer Lipämie, Stauungsikterus, akuter gelber Leberatrophie u. a., kann die Gesamtmenge der Lipoide bedeutend vermehrt und die Relation der verschiedenen Lipoide zueinander wesentlich verändert sein (BLOOR, BÜRGER und BEUMER, FEIGL)².

Nach E. TERROINE³ zeigt der lipämische Koeffizient, d. h. die Relation zwischen Cholesterin und Gesamtfettsäuren (aus sowohl Fett wie aus Phosphatiden) = $\frac{\text{Cholesterin}}{\text{Fettsäuren}}$, sehr große Schwankungen bei verschiedenen Indi-

viduen derselben Art (Hund), ist aber bei demselben Tier bemerkenswert konstant. Während der Resorption von Fett steigt mit der Menge des Fettes auch die des Cholesterins im Blute. Die Vermehrung des Cholesterins ist jedoch bei etwas größerer Vermehrung des Fettes nicht hinreichend, um den lipämischen Koeffizienten konstant zu erhalten. Zur Erhaltung dieses Koeffizienten bei größerer Zufuhr von Fett an das Blut ist der Körper bestrebt, das Blut von den großen Fettmengen zu befreien.

GREENWALD, FEIGL und P. IVERSEN⁴ haben Methoden zur Bestimmung des mit Säure fällbaren Phosphors (Lipoidphosphor und Proteinphosphor) und des säurelöslichen Phosphors (Phosphat- und Restphosphor) ausgearbeitet. Das Verhalten dieser verschiedenen Phosphorfraktionen und des Gesamtphosphors in Krankheiten wie in Blut und Plasma bei verschiedenen Tieren ist von ihnen studiert worden.

Der Zucker sollte nach der älteren Ansicht nur dem Plasma oder dem Serum und nicht den Blutkörperchen angehören. Einen Zuckergehalt der letzteren sollten jedoch schon LÉPINE und BOULUD nachgewiesen haben, und RONA und MICHAELIS haben Zucker in den Blutkörperchen des Hundes nachgewiesen. Die Frage von dem Zuckergehalte der Blutkörperchen ist dann Gegenstand zahlreicher Untersuchungen von BANG, seinen Schülern LYTTKENS und SANDGREN, von RONA, MICHAELIS, TAKAHASHI, MASING, FRANK, FALTA und M. RICHTER QUITTNER, EGE⁵ u. a. gewesen. Die Resultate dieser Untersuchungen sind einander so widersprechend, daß es kaum möglich ist, aus ihnen sichere Schlüsse zu ziehen, um so mehr, als das Verhalten beim Menschen und den verschiedenen Tierarten nicht dasselbe sein dürfte. Nach LYTTKENS und SANDGREN enthalten die Blutkörperchen des Menschen Zucker, während die von Rind, Schaf, Pferd, Schwein, Katze und Meerschweinchen keinen Zucker enthalten. Nach MASING

¹ BLOOR, Journ. of biol. Chem. 25 u. 49; mit A. KNUDSEN ebenda 29; TH. HESS-THAYSEN, vgl. MALYS Jahresb. 43. ² BLOOR, Journ. of biol. Chem. 25, 26; M. BÜRGER und H. BEUMER, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 71; J. FEIGL, Bioch. Zeitschr. 86, 90, 92, 94. ³ Contribution à la Connaissance de la physiol. des substances grasses et lipidiques. Annal. d. scienc. natur., Zoologie, Ser. 10, Tome IV. ⁴ J. GREENWALD, Journ. of biol. Chem. 21, 25, J. FEIGL, Bioch. Zeitschr. 81, 84, 86, 87 und IVERSEN ebenda 104 u. 109. ⁵ R. EGE, Studier over Glukosens Fordeling mellem Plasmaet og de røde Blodlegemer. Dissert. Köbenhavn 1919 (wo man die gesamte Literatur findet) und Bioch. Zeitschr. 107 u. 111.

sollen die Blutkörperchen von Gans, Kaninchen, Schwein und Schaf für Glukose impermeabel, die des Ochsens, des Hundes und des Menschen dagegen permeabel sein. R. EGE¹ ist durch eingehende Untersuchungen, in welchen etwaige Fehlerquellen möglichst vermieden wurden, zu dem Resultate gelangt, daß zwar die Blutkörperchen des Menschen, nicht aber die des Kaninchens, der Ziege, des Rindes und des Hundes für Glukose permeabel sind. Die roten Blutkörperchen der drei erstgenannten Tierarten enthielten keinen Zucker. Die des Hundes enthielten kleine Mengen, etwa $\frac{1}{3}$ von dem Prozentgehalte im Plasma. Beim Menschen war der Zuckerprozentgehalt der Blutkörperchen 70—80% von dem des Plasmas. Nach FALTA und RICHTER QUITTNER sollten die intakten Blutkörperchen im strömenden Blute des Menschen und einiger Tiere zuckerfrei sein, und zu demselben Resultate sind bezüglich der Blutkörperchen des ungeronnenen Blutes bei Mensch und Kaninchen auch S. v. CREVELD und R. BRINKMAN² gekommen. Nachdem aber G. ETIENNE und M. VÉRAIN gezeigt hatten, daß man erst nach vollständiger Hämolyse der Blutkörperchen richtige Werte für den Zuckergehalt derselben erhalten kann, hat nunmehr auch RICHTER QUITTNER³ in neuen Untersuchungen, unter Vermeidung dieser Fehlerquelle, denselben Zuckergehalt in Plasma und Gesamtblut von Menschen gefunden. Die Frage von der Verteilung des Zuckers auf Blutkörperchen und Plasma beim Menschen und verschiedenen Tieren ist sonach gewiß fortgesetzter Untersuchungen bedürftig.

Totalreduktion und Restreduktion. Die Menge der Glukose in dem Blute hat man nicht exakt bestimmen können. Da das Blut außer Glukose auch andere reduzierende Stoffe enthält, kann die Gesamtreduktion selbstverständlich nicht als exaktes Maß des Glukosegehaltes dienen; und hierzu kommt noch, daß die verschiedenen Methoden nicht übereinstimmende Resultate geben. So erhält man nach den Methoden von KNAPP und BANG, welche die Totalreduktion angeben, höhere Werte als nach den ALLIHNschen oder BERTRANDSchen Methoden, in welchen man nur die Menge des ausgefallten Kupferoxyduls bestimmt. Die Polarisationsmethode kann, infolge der Anwesenheit von anderen, optisch aktiven Substanzen, keine exakten Resultate geben, und auch gegen die Gärungsmethode kann man Einwände erheben. Bei Anwendung der letzteren Methode hat indessen OTTO⁴ als erster die später auch von anderen, namentlich BANG und seinen Mitarbeitern konstatierte Tatsache beobachtet, daß das Blut nicht vergärbare Stoffe enthält, die reduzierend wirken und die man z. B. nach der Methode von BANG bestimmen kann. Diese, nach möglichst vollständiger Vergärung des Blutzuckers zurückgebliebene Reduktionsfähigkeit hat man Restreduktion genannt.

Die Natur dieser, die Restreduktion bedingenden Stoffe ist nur zum Teil bekannt. Zu den bekanntesten Stoffen gehören Kreatinin, Harnsäure und wohl auch gepaarte Glukuronsäuren. Es ist verständlich, daß diese Restreduktion unter pathologischen Verhältnissen, wie bei Nierenaffektionen, ansteigen kann; über ihre Größe unter normalen Verhältnissen liegen aber sehr abweichende Angaben vor⁵.

Der Grund dieser abweichenden Angaben kann ein verschiedener sein. Verschiedene Methoden geben, wie oben gesagt, abweichende Werte und es können auch verschiedene Fehlerquellen sich geltend machen. Unter diesen hat EGE besonders die unvollständige Vergärung des Zuckers und den Gehalt der Hefe an reduzierender Substanz hervorgehoben. Er hat die Größe der Fehlerquellen bestimmt und er hat, unter Beachtung derselben, gefunden, daß die

¹ Fußnote 5, S. 263. ² Bioch. Zeitschr. 119. ³ Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 44, wo auch ETIENNE und VÉRAIN zitiert sind. Siehe auch Bioch. Zeitschr. 150. ⁴ PFLÜGERS Arch. 35. ⁵ Die Literatur findet man bei EGE, Studier over Glukosens fordeling etc., Fußnote 5, S. 263. Vgl. ferner EGE, Bioch. Zeitschr. 107.

Restreduktion, nach der Mikromethode von BANG bestimmt, bei Rind, Ziege, Kaninchen und Mensch sehr gering ist, nämlich durchschnittlich 0,004—0,005% oder, nach Korrektur für die noch nicht vergorene Glukose, etwa 0,001—0,002% niedriger.

Von Bedeutung ist es auch, daß im Blute Proteine vorhanden sind, die nach dem Sieden mit einer Säure Glukosamin liefern können und die vielleicht nicht immer vollständig entfernt worden sind. So haben z. B. FRANK und BRETSCHEIDER¹ sowohl in den Blutkörperchen wie im Plasma einen Stoff nachgewiesen, welcher nach dem Sieden mit einer Säure einen reduzierenden Zucker gab, während O. ADLER² und G. KROK³ nach dem Kochen des entweißten Filtrates mit einer Säure keine Zunahme der Reduktionsfähigkeit beobachten konnten.

In naher Beziehung zu dem nun Gesagten steht auch die Frage von dem „Sucre immédiat“ und dem „Sucre virtuell“ von LÉPINE und BOULUD⁴. Als „Sucre immédiat“ bezeichnen sie die im Blute unmittelbar nach dessen Entleerung vorhandene Reduktionsfähigkeit — als Zucker berechnet — und als „Sucre virtuel“ die Zunahme an Reduktionsfähigkeit, welche teils beim Stehen des Blutes nach dem Aderlasse, teils durch Einwirkung von Invertase oder Emulsin bei 39° C und teils durch Sieden mit Fluorwasserstoffsäure zustande kommt. Die Menge des virtuellen Zuckers beträgt bei Hunden als Mittel 70% von der des Sucre immédiat. Die Angaben von LÉPINE und BOULUD sind aber nicht von anderer Seite bestätigt worden, und EGE⁵, welcher in neuerer Zeit besondere Versuche in dieser Richtung angestellt hat, konnte die Angabe von dem Vorkommen eines virtuellen Zuckers, welcher enzymatisch freigemacht werden sollte, nicht bestätigen. In Anbetracht der sehr umfassenden Untersuchungen von LÉPINE muß man jedoch noch weitere Untersuchungen abwarten. Daß man aus den Plasmaproteinstoffen durch Sieden mit Säure reduzierende Stoffe erhalten kann, ist jedenfalls sicher und oben hervorgehoben worden.

Die Menge des wirklichen Zuckers im Blute beträgt nach LYTTKENS und SANDGREN beim Menschen 0,63, beim Schaf 0,64, Schwein 0,82, Rind 0,86, Pferd 0,98, Kaninchen 2,22, Meerschweinchen 2,48 und bei der Katze 2,91^{0/100}. Kleinere Tiere mit einem regeren Stoffwechsel sollen mehr Zucker im Blute als größere Tiere enthalten. Nach E. FRANK liegt der Zuckergehalt des Blutplasmas beim Menschen zwischen 0,8 und 1,1^{0/100}, nach ihm und COBLINER⁶ ist er bei Neugeborenen 1,19—1,26^{0/100}. Die Reduktionsfähigkeit des Menschenblutes, als Glukose berechnet, wird im allgemeinen zu rund 1^{0/100} angeschlagen.

Der Blutzuckergehalt scheint von der Beschaffenheit der Nahrung wenig abhängig zu sein. Nach Einnahme von einer größeren Zuckermenge steigt der Zuckergehalt des Blutes nicht besonders stark und nur vorübergehend. Der Zuckergehalt ist übrigens nicht nur bei verschiedenen Tieren etwas verschieden, sondern er schwankt auch bei denselben Tiere unter verschiedenen äußeren Bedingungen ein wenig. Wenn er mehr als 3^{0/100} beträgt, sollte nach einer alten, von CL. BERNARD⁷ herrührenden Angabe Zucker in den Harn übergehen und also eine Glykosurie auftreten, eine Ansicht, die man indessen nunmehr nicht aufrecht halten kann. Auf der einen Seite kann nämlich Glykosurie bei niedrigerem Zuckergehalt des Blutes auftreten und andererseits kann eine solche auch bei höherem Blutzuckergehalt einige Zeit ausbleiben. Als den Schwellenwert für Glukose im Blute, bei welchem bei Gesunden Glykosurie auftritt, bezeichnet man im allgemeinen 1,6—1,8 g pro Liter Blut. Eine Vermehrung des Zuckergehaltes findet, wie zuerst BERNARD beobachtete und andere später bestätigten, nach Blutentziehungen statt. Hierbei soll aber nicht allein die Menge des Zuckers, sondern auch die der anderen reduzierenden Substanzen — nach einigen besonders die Menge der letzteren — vermehrt werden (HENRIQUES, N. ANDERSSON,

¹ E. FRANK Zeitschr. f. physiol. Chem. 70 mit BRETSCHEIDER ebenda 71 u. 76. ² Bioch. Zeitschr. 83. ³ Ebenda 92; vgl. bezüglich der Restreduktion auch O. SCHUMM Zeitschr. f. physiol. Chem. 96 u. 100. ⁴ Compt. Rend. 137, 144, 147 und Journ. de Physiol. et de Pathol. générale 11, 13, 17. ⁵ Bioch. Zeitschr. 87. ⁶ LYTTKENS und SANDGREN, Bioch. Zeitschr. 36; FRANK und COBLINER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 70, S. 142. ⁷ BERNARD, Leçons sur le diabète. Deutsch von POSNER 1878.

LYTTKENS und SANDGREN, LÉPINE und BOULUD). Diese Angaben dürften jedoch einer Revision bedürftig sein, denn nach dem Aderlaß bei Urethannarkose fand EGE¹ eine bedeutende Steigerung der totalen Reduktionsfähigkeit ohne Steigerung der Restreduktion.

Glykolyse. In dem gelassenen Blute nimmt, wie schon BERNARD² zeigte, der Zuckergehalt mehr oder weniger rasch ab. LÉPINE, welcher gemeinschaftlich mit BARRAL diese Abnahme der Zuckermenge besonders studiert hat, nannte sie Glykolyse. LÉPINE und BARRAL und ebenso ARTHUS haben gezeigt, daß die Glykolyse auch bei vollständiger Abwesenheit von Mikroorganismen stattfindet. Sie scheint durch ein lösliches, glykolytisches Enzym bedingt zu sein, dessen Wirksamkeit durch Erhitzen auf + 54° C vernichtet wird. Dieses Enzym stammt nach den einstimmigen Beobachtungen mehrerer Forscher jedenfalls zum allergrößten Teil aus den weißen Blutkörperchen her und soll nicht im Plasma vorhanden sein. Nach LÉPINE³ soll es in Beziehung zu dem Pankreas stehen. Untersuchungen von SLOSSE, von EMBDEN und seinen Mitarbeitern KRASKE, KONDO und K. v. NOORDEN jr.⁴, von LEVENE und G. H. MEYER⁵ haben gezeigt, daß bei der Glykolyse eine Milchsäurebildung aus dem Zucker geschieht. Während der Glykolyse findet übrigens nach LÉPINE und BOULUD ein doppelter Vorgang statt. Auf der einen Seite wird nämlich Zucker zerstört und auf der anderen kann auf Kosten des virtuellen Zuckers eine Neubildung von Zucker stattfinden. Hierdurch kann die wirkliche Glykolyse größer als die scheinbare sein, und die genannten Forscher haben deshalb auch ein Verfahren zur Ermittlung der Größe der wirklichen Glykolyse angegeben.

Milchsäure kommt im Blute in kleiner Menge vor. BERLINERBLAU fand im Hundeblute 0,71⁰/₁₀₀. Im Hühnerblute fanden SAITO und KATSUYAMA⁶ als Mittel 0,269⁰/₁₀₀; nach Vergiftung mit Kohlenoxyd stieg aber die Menge auf 1,227⁰/₁₀₀. Nach starker Muskelarbeit kann die Menge vermehrt sein.

Die Menge des Reststickstoffes (vgl. S. 211) ist von vielen Forschern, in erster Linie von BANG und von FOLIN bestimmt worden. In 1000 ccm Menschenblut kommen nach BANG 190—390, als Mittel 250, nach FOLIN⁷ 280 à 300 oder sogar 417, nach GETTLER und BAKER⁸ 300—450 und nach F. S. HAMMETT⁹ 356 mg Reststickstoff vor. Es haben auch viele andere Forscher Bestimmungen sowohl des Reststickstoffes wie des Harnstoffstickstoffes ausgeführt. Die Menge des Reststickstoffes steigt etwas im Hunger und nach Aufnahme von Nahrung. Die Vermehrung betrifft hauptsächlich den Harnstoffstickstoff, dessen Menge unter normalen Verhältnissen etwa die Hälfte des Reststickstoffes, 150—250 mg, entsprechend 0,321—0,536⁰/₁₀₀ Harnstoff, beträgt. Beim Fleischfresser sind die Werte etwas höher, was mit den von SCHÖNDORFF¹⁰ bei direkter Bestimmung des Harnstoffes gemachten Erfahrungen stimmt. FOLIN und DENIS fanden im Blute von Katzen 0,30—0,77⁰/₁₀₀. Beim Menschen fand v. JAKSCH¹¹ für normales Blut 0,5—0,6⁰/₁₀₀. Die gleichmäßige Verteilung des Harnstoffes auf Blutkörperchen

¹ HENRIQUES, Zeitschr. f. physiol. Chem. 23; N. ANDERSSON, Bioch. Zeitschr. 12; LYTTKENS und SANDGREN ebenda 26; LÉPINE und BOULUD, Journ. de Physiol. 13; EGE, Bioch. Zeitschr. 107. ² Leçons sur le diabète. ³ ARTHUS, Arch. de Physiol. (5) 3 u. 4; DOYON und MOREL, Compt. rend. soc. biol. 55. Bezüglich der zahlreichen Aufsätze von LÉPINE und LÉPINE et BARRAL vgl. man: Lyon médical. 62 u. 63; Compt. Rend. 110, 112, 113, 120 u. 139; LÉPINE: le ferment glycolytique et la pathogénie du diabète. Paris 1891, ferner: Revue analytique et critique des travaux etc. in Arch. de méd. expér. Paris 1892 und Revue de méd. 1895, État actuel de la question de la glycolyse, Semaine médicale 1911. ⁴ SLOSSE, Arch. internat. d. Physiol. 11; KRASKE, KONDO und K. v. NOORDEN jr., Bioch. Zeitschr. 45. ⁵ Annal. de l'Institut PASTEUR 30. ⁶ Die ältere Literatur bei IRISAWA, Zeitschr. f. physiol. Chem. 17; SAITO und KATSUYAMA ebenda 32. ⁷ BANG, Methode zur Mikrobestimmung usw.; FOLIN, Recent bioch. Investigations. Mellon Lecture 1917 und Journ. of biol. Chem. 38; mit DENIS ebenda 11 u. 12. ⁸ l. c. S. 262. ⁹ Journ. of biol. Chem. 41. ¹⁰ PFLÜGERS Arch. 64 u. 63. ¹¹ LEYDEN-Festschr. 1 (1901).

und Plasma hatte schon SCHÖNDORFF nachgewiesen. Die Menge des Harnstoffes soll im Fieber und überhaupt bei vermehrtem Eiweißumsatz und darauf beruhender vermehrter Harnstoffbildung vermehrt sein. Eine weit bedeutendere Vermehrung der Harnstoffmenge im Blute kommt bei gehemmter Harnausscheidung, wie in der Cholera, auch der Cholera infantum, und bei Affektionen der Nieren und der Harnwege vor. Nach Unterbindung der Ureteren oder nach Exstirpation der Nieren bei Tieren findet eine Anhäufung von Harnstoff in dem Blute statt.

Das Blut der Selachier ist, wie v. SCHRÖDER als erster zeigte, sehr reich an Harnstoff, und die Menge davon kann sogar 26⁰/₁₀₀ betragen. BAGLIONI¹ hat nun ferner gezeigt, daß dieser hohe Harnstoffgehalt von großer Bedeutung ist, indem nämlich der Harnstoff bei diesen Tieren eine notwendige Lebensbedingung für das Herz und sehr wahrscheinlich für alle Organe und Gewebe darstellt.

Die Menge des Aminosäurestickstoffes war nach den Bestimmungen von ZUNZ und GYÖRGY² beim Hunde im Gesamtblut 0,046, im Plasma 0,028 und in den Blutkörperchen 0,0795⁰/₁₀₀. Beim Menschen fanden M. GORCHKOFF, M. GRIGORIEFF und A. KOUTOURSKA³ 0,12—0,13 und J. BOCK⁴ 0,071⁰/₁₀₀. Beim Hunde war die Menge 0,075, beim Schwein 0,084, beim Ochsen 0,0058, bei der Katze 0,087, Gans 0,186 und Henne 0,21⁰/₁₀₀. HAMMETT fand beim Menschen al Mittel 0,049⁰/₁₀₀, aber die Mengen können sehr wechselnd sein. Der Aminosäurestickstoff kommt sowohl in dem Plasma wie in den Blutkörperchen vor, und HSLEN WU⁵ fand (in Prozenten von dem Gesamtstickstoff) in den Blutkörperchen 9,47 und im Plasma 1,47⁰/₁₀₀. In Krankheiten kann die Menge bedeutend steigen und FEIGL⁶, welcher im Blute bei akuter gelber Leberatrophie Leuzin und Tyrosin in beträchtlichen Mengen nachweisen konnte, fand 1,15 bis 1,6⁰/₁₀₀ Aminosäurestickstoff bei einem Gehalte von resp. 1,82 und 2,56⁰/₁₀₀ Reststickstoff.

Über den Gehalt des Blutes an Ammoniak liegen mehrere Untersuchungen vor, die indessen untereinander sehr abweichende Resultate gegeben haben. Die früher gefundenen ziemlich hohen Werte rührten offenbar teils von methodischen Fehlern und teils von dem Umstande her, daß nach Entfernung des Blutes eine Ammoniakabspaltung leicht stattfindet. Nunmehr scheint es, als enthielte das Blut unter normalen Verhältnissen entweder fast gar kein Ammoniak (W. HENRIQUES und E. GOTTLIEB)⁷ oder nur sehr geringfügige Mengen. ST. BENEDICT und T. NASH jr.⁸ fanden in 100 ccm rund 0,09 mg.

Das Blut enthält sowohl Kreatin wie Kreatinin. Nach FOLIN, DENIS, FEIGL u. a. ist die Menge des Kreatinins etwa 0,010 bis höchstens 0,020⁰/₁₀₀. Die Menge des Kreatins ist 0,030—0,100⁰/₁₀₀, meistens weniger als 0,060⁰/₁₀₀. Nach A. HUNTER und W. R. CAMPBELL⁹ soll das Kreatinin auf Plasma und Blutkörperchen gleich verteilt sein, während das Kreatin hauptsächlich in den Blutkörperchen vorkommt. In Krankheiten, wie in Nephritis mit starker Retention (FOLIN und DENIS, MYERS und FINE) oder akuter gelber Leberatrophie kann die Menge des Kreatins und Kreatinins stark vermehrt sein (FEIGL)¹⁰. Die zahlreichen Angaben über die Mengen des Kreatins, bzw. Kreatinins, im Blute sind jedoch, infolge der umstrittenen Zuverlässigkeit der verschiedenen, angewandten Bestimmungsmethoden, nur mit Vorsicht aufzunehmen (vgl. u. a. J. BEHRE und ST. R. BENEDICT, Journ. of biol. Chem. 52).

Die Menge der Harnsäure beträgt nach mehreren Untersuchungen 0,020 bis 0,030⁰/₁₀₀, also 2—3 mg in 100 ccm. Die Harnsäure ist sowohl auf Plasma

¹ SCHRÖDER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 14; BAGLIONI, Zentralbl. f. Physiol. 19. ² Journ. of biol. Chem. 21. ³ Compt. rend. soc. biol. 76. ⁴ Journ. of biol. Chem. 29. ⁵ Ebenda 51. ⁶ Bioch. Zeitschr. 79. ⁷ Zeitschr. f. physiol. Chem. 138. ⁸ Journ. of biol. Chem. 48 u. Zeitschr. f. physiol. Chem. 136. ⁹ Journ. of biol. Chem. 33. ¹⁰ Bioch. Zeitschr. 81, wo man reichhaltige Literaturangaben über Kreatin und Kreatinin im Blute findet.

wie auf Blutkörperchen verteilt, aber nicht in einem konstanten Verhältnis. In den Blutkörperchen kommt es zum Teil in gebundenem Zustand vor und in Untersuchungen von BENEDICT mit E. B. NEWTON und A. R. DAVIS¹ ist es gelungen, die Verbindung in kristallisiertem Zustand zu isolieren. Sie lieferte bei der Spaltung d-Ribose und wird als eine Ribose-Harnsäureverbindung betrachtet. In größter Menge wurde sie in Rinds- und demnächst in Menschenblut gefunden. Die Menge der Harnsäure kann bei Gicht, Leukämie, vermehrtem Zellerfall, gehinderter Exkretion u. a. vermehrt sein². Die Menge des Purinbasenstickstoffes soll nach R. BASS³ rund 0,050⁰/₁₀₀ betragen. Die Menge des Indikans im Menschenblute ist nach G. HAAS⁴ durchschnittlich 0,45 und nach M. ROSENBERG 0,5—0,6⁰/₁₀₀.

Das Kalzium kommt mit Ausnahme für die Blutkörperchen des Rindes und der Katze nur im Plasma vor, während die Blutkörperchen reicher an Magnesium sein dürften. Die Menge des Kalziums im Gesamtblute des Menschen ist nach mehreren einstimmigen Angaben rund 0,06, und die des Magnesiums 0,03⁰/₁₀₀. Die Verteilung der Alkalien auf Blutkörperchen und Plasma ist eine verschiedene, indem nämlich die Blutkörperchen von Schwein, Pferd und Kaninchen kein Natrium enthalten, die des Menschen reicher an Kalium und die von Rind, Schaf, Ziege, Hund und Katze bedeutend reicher an Natrium als an Kalium sein sollen. Für Menschenblut fanden B. KRAMER und F. TISDALL⁵ im Blutserum 0,195 und in den Blutkörperchen 4,28⁰/₁₀₀ Kalium. Das Chlor kommt überall in größerer Menge im Serum als in den Blutkörperchen vor, und die Relation soll nach R. SIEBECK⁶ regelmäßig gleich 2:1 sein. HSIEN WU⁷ fand in den Blutkörperchen 3,097 und im Plasma 6,512⁰/₁₀₀ NaCl. Das Jod ist nur im Serum enthalten, während das Eisen regelmäßig fast ausschließlich in den Formelementen, in erster Linie in den Erythrozyten vorkommt. Spuren von Eisen kommen auch im Serum vor. In dem Blute sind auch Brom, Mangan sowie Spuren von Lithium, Zink, Kupfer, Blei, Silber und im Menstrualblute auch Arsen gefunden worden.

Daß das Blut in verschiedenen Gefäßbezirken eine ungleiche Zusammensetzung haben soll, ist ohne weiteres verständlich, und es liegen auch mehrere ältere Angaben hierüber vor. Diese Angaben stützen sich indessen meistens auf einer zu kleinen Anzahl von Analysen und haben schon aus diesem Grunde und in Anbetracht der recht großen individuellen Schwankungen nur wenig Interesse. Hierzu kommt noch, daß sie nach älteren, nunmehr nicht brauchbaren Methoden ausgeführt worden sind. Erst nachdem eine größere Anzahl Analysen — ausgeführt nach neueren, feineren Methoden — vorliegen, dürfte eine Besprechung der gewonnenen Resultate angemessen sein.

Die Menge des Blutes ist zwar bei verschiedenen Tierarten und bei verschiedenen Körperzuständen etwas schwankend; im allgemeinen wurde aber die ganze Blutmenge bei Erwachsenen früher zu etwa $\frac{1}{13}$ — $\frac{1}{14}$ und bei Neugeborenen zu etwa $\frac{1}{19}$ von dem Körpergewichte angeschlagen. HALDANE und LORRAIN SMITH⁸, welche nach einer besonderen Methode Bestimmungen der Blutmenge ausgeführt haben, fanden bei 14 Personen Schwankungen zwischen $\frac{1}{16}$ und $\frac{1}{30}$ des Körpergewichtes. Nach derselben Methode bestimmte OERUM⁹ die Blutmenge zu im Mittel bei Männern rund $\frac{1}{19}$ und bei Weibern $\frac{1}{22}$ von dem Körpergewichtes. Fette Individuen sollen relativ blutärmer als magere sein.

¹ Journ. of biol. Chem. 54. ² Vgl. FOLIN, Mellon Lecture 1917; GETTLER und BAKER l. c. und E. STEINITZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 90. Bezüglich Verbesserungen der Harnsäurebestimmungsmethode vgl. man FOLIN, Journ. of biol. Chem. 54 u. 60. ³ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 76. ⁴ Deutsch. Arch. f. klin. Med. 119, 121; ROSENBERG, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 86. ⁵ Journ. of biol. Chem. 53. ⁶ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 85. ⁷ Journ. of biol. Chem. 51. ⁸ Journ. of Physiol. 25. ⁹ Deutsch. Arch. f. klin. Med. 93 (1908).

Während der Inanition nimmt die Blutmenge weniger rasch als das Körpergewicht ab (PANUM)¹ und sie kann deshalb auch verhältnismäßig größer bei hungernden als bei gut genährten Individuen sein.

Durch vorsichtige Aderlässe kann die Blutmenge ohne gefahrdrohende Symptome bedeutend vermindert werden. Ein Blutverlust bis zu $\frac{1}{4}$ der normalen Blutmenge hat kein dauerndes Sinken des Blutdruckes in den Arterien zur Folge, weil nämlich die kleineren Arterien dabei durch Kontraktion der kleineren Blutmenge sich anpassen (WORM MÜLLER)². Blutverluste bis zu $\frac{1}{3}$ der Blutmenge setzen dagegen den Blutdruck erheblich herab, und Erwachsenen kann ein Verlust von der halben Blutmenge lebensgefährlich werden. Je schneller die Blutung erfolgt, um so gefährlicher ist sie. Neugeborene sind gegen Blutverluste sehr empfindlich, und ebenso sind fette Personen, Greise und Schwächlinge gegen solche weniger widerstandsfähig. Frauen ertragen Blutverluste besser als Männer.

Die Blutmenge kann auch durch Injektion von Blut derselben Tierart bedeutend vermehrt werden. Nach WORM MÜLLER kann sogar die normale Blutmenge bis zu 83% vermehrt werden, ohne daß ein abnormer Zustand oder ein dauernd erhöhter Blutdruck eintritt. Eine Vermehrung der Blutmenge bis zu 150% kann jedoch unter beträchtlichen Blutdrucksschwankungen direkt das Leben gefährden (WORM MÜLLER). Wird durch Transfusion von Blut derselben Tierart die Blutmenge eines Tieres vermehrt, so findet eine reichlichere Lymphbildung statt. Das überschüssige Wasser wird durch den Harn ausgeschieden; und da das Eiweiß des Blutserums rasch zersetzt wird, während die roten Blutkörperchen weit langsamer zerfallen (TSCHIRJEW, FORSTER, PANUM, WORM MÜLLER)³, kommt allmählich eine Polyzythämie zustande.

Die Blutmenge der verschiedenen Organe hängt wesentlich von der Tätigkeit derselben ab. Während der Arbeit ist der Stoffwechsel in einem Organe lebhafter als während der Ruhe, und der regere Stoffwechsel ist mit einem reichlicheren Blutzufuß verbunden. Während die Gesamtblutmenge des Körpers konstant bleibt, kann also die Blutverteilung in den verschiedenen Organen bei verschiedenen Gelegenheiten eine verschiedene sein. Im allgemeinen dürfte jedoch der Blutgehalt eines Organes einen ungefähren Maßstab für den mehr oder weniger lebhaften Stoffwechsel in demselben abgeben können, und von diesem Gesichtspunkte aus dürfte es von Interesse sein, die Blutverteilung in den verschiedenen Organen und Organgruppen kennen zu lernen. Nach RANKE⁴, dem wir besonders unsere Kenntnis von der Beziehung des Blutfüllungswechsels zum Tätigkeitswechsel der Organe zu verdanken haben, soll von der gesamten Blutmenge (beim Kaninchen) etwa $\frac{1}{4}$ auf sämtliche Muskeln in der Ruhe, $\frac{1}{4}$ auf das Herz und die großen Blutgefäße, $\frac{1}{4}$ auf die Leber und $\frac{1}{4}$ auf sämtliche übrige Organe kommen.

¹ VIRCHOWS Arch. 29. ² Transfusion und Plethora. Christiania 1875. ³ WORM MÜLLER ebenda; TSCHIRJEW, Arbeiten aus der physiol. Anstalt zu Leipzig 1874, S. 292; FORSTER, Zeitschr. f. Biol. 11; PANUM l. c. ⁴ Die Blutverteilung und der Tätigkeitswechsel der Organe. Leipzig 1871.

Sechstes Kapitel.

Chylus, Lymphe, Transsudate und Exsudate.

I. Chylus und Lymphe.

Die Lymphe vermittelt wenigstens zum Teil den Austausch von Bestandteilen zwischen Blut und Geweben. Aus dem Blute treten in die Lymphe zur Ernährung der Gewebe nötige Stoffe über, während die Gewebe ihrerseits an die Lymphe Wasser, Salze und Stoffwechselprodukte abgeben. Die Lymphe stammt also teils von dem Blute und teils von den Geweben her. Vom Standpunkte rein theoretischer Erwägungen kann man folglich mit HEIDENHAIN je nach dem Ursprunge der Lymphe zwischen Blutlymphe und Gewebelymphe unterscheiden, wenn es auch noch nicht möglich ist, was der einen und was der anderen Quelle entströmt, zu sondern.

Die in verschiedenen Organen und Geweben gebildete Lymphe hat eine verschiedene Zusammensetzung, und da man regelmäßig nicht solche Lymphe direkt, sondern die aus größeren Lymphgefäßen erhaltene Lymphe untersucht, ist die zur Untersuchung kommende Lymphe regelmäßig ein Gemenge, dessen Zusammensetzung unter verschiedenen Verhältnissen wechseln kann. Am leichtesten zugänglich und am meisten untersucht ist die Lymphe aus dem Ductus thoracicus. Bei Individuen im nüchternen Zustande unterscheidet sich diese Lymphe, sog. „Hungerlymphe“, nicht wesentlich von anderer Lymphe. Nach Aufnahme von einer fettreichen Nahrung unterscheidet sich diese Lymphe, die „Verdauungslymphe“ oder Chylus, dagegen von anderer Lymphe durch ihren großen Reichtum an äußerst fein verteiltem Fett, welches ihr ein milchähnliches Aussehen gibt und zu dem alten Namen „Milchsaft“ Veranlassung gegeben hat.

In chemischer Hinsicht verhält sich die Lymphe wie das Plasma und sie enthält, wenigstens in der Hauptsache, qualitativ dieselben Stoffe wie dieses. Die Beobachtung von ASHER und BARBÈRA¹, daß die Lymphe giftig wirkende Stoffwechselprodukte enthält, widerspricht einer solchen Behauptung nicht, indem nämlich nicht daran zu zweifeln ist, daß diese Produkte mit der Lymphe dem Blute zugeführt werden. Wenn das Blut nicht dieselben giftigen Wirkungen wie die Lymphe zeigt, kann dies an der starken Verdünnung, in welcher diese Stoffe im Blute vorhanden sind, liegen, und der Unterschied zwischen Blutplasma und Lymphe der größeren Lymphstämme dürfte also wesentlich quantitativer Art sein. Dieser Unterschied besteht vor allem darin, daß die Lymphe ärmer an Eiweiß ist.

¹ Zeitschr. f. Biol. 36.

Proteinstoffe. Die Lymphe enthält wie das Plasma Serumalbumin, Serunglobuline, Fibrinogen und Fibrinferment. Besonders die zwei letztgenannten Stoffe finden sich jedoch nur in geringer Menge, weshalb auch die Lymphe nur langsam („spontan“) gerinnt und nur eine kleine Menge Fibrin gibt. Nach HOWELL¹ liegt die Ursache ihrer langsamen Gerinnung auch darin, daß sie einen relativen Überschuß an Antithrombin enthält. Wie andere, an Fibrinferment arme Flüssigkeiten gerinnt die Lymphe nicht auf einmal vollständig, sondern es treten in ihr wiederholt neue Gerinnungen auf.

Die Extraktivstoffe scheinen dieselben wie in dem Plasma zu sein. Zucker oder jedenfalls reduzierende Substanz kommt in etwa derselben Menge wie in dem Blutserum, also bis gegen 1⁰/₁₀₀ vor. Das in der Lymphe von DASTRE² nachgewiesene Glykogen kommt, wie er gezeigt hat, nur in den Leukozyten vor. Wie das Blutplasma enthält auch die Lymphe nach RÖHMANN und BIAL ein diastatisches Enzym, und der Chylus eines verdauenden Hundes besitzt nach LÉPINE³ eine große glykolytische Fähigkeit. Lipase kann auch in der Lymphe vorkommen. Der Gehalt an Harnstoff beträgt nach WURTZ⁴ bei verschiedenen Tieren 0,12—0,28⁰/₁₀₀. Die Mineralstoffe scheinen dieselben wie in dem Plasma zu sein.

Als Formelemente kommen Leukozyten und in einzelnen Fällen rote Blutkörperchen vor. Der Chylus hat bei nüchternen Tieren das Aussehen der Lymphe. Nach fettreicher Nahrung ist er dagegen milchig trübe, teils von kleineren Fettkügelchen wie in der Milch, teils, und zwar hauptsächlich, von staubförmig fein verteiltem Fett. Die Natur des im Chylus vorhandenen Fettes hängt von der Art des Fettes in der Nahrung ab. Zum unverhältnismäßig größten Teile besteht er aus Neutralfett, und selbst nach Fütterung mit reichlichen Mengen freien Fettsäuren hat man im Chylus hauptsächlich Neutralfette mit nur kleinen Mengen Fettsäuren oder Seifen gefunden (MUNK)⁵.

Die Gase einer völlig normalen menschlichen Lymphe hat man bisher nicht Gelegenheit gehabt zu untersuchen. Die Gase der Hundelymphe enthalten nach HAMMARSTEN höchstens Spuren von Sauerstoff und bestehen aus 37,4 bis 53,1% CO₂ und 1,6% N, bei 0° und 760 mm Hg-Druck berechnet. Die Hauptmasse der Kohlensäure in der Lymphe scheint fest chemisch gebunden zu sein. Vergleichende Analysen von Blut und Lymphe haben gezeigt, daß die Lymphe mehr Kohlensäure als das arterielle, aber weniger als das venöse Blut enthält. Die Tension der Kohlensäure ist nach PFLÜGER und STRASSBURG⁶ in der Lymphe geringer als in dem venösen, aber größer als in dem arteriellen Blute.

Die quantitative Zusammensetzung des Chylus kann selbstverständlich nicht unbedeutend wechseln. Das spez. Gewicht schwankt zwischen 1,007 und 1,043. Als Beispiele von der Zusammensetzung des Chylus von Menschen werden hier zwei Analysen mitgeteilt. Die erste ist von OWEN-REES am Chylus eines Hingerichteten und die zweite von HOPPE-SEYLER⁷ in einem Falle von Ruptur des Ductus thoracicus ausgeführt worden. In dem letzten Falle war der Faserstoff vorher abgeschieden. Die Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile.

¹ Amer. Journ. of Physiol. 35. ² Compt. rend. soc. biol. 47 und Compt. Rend. 120; Arch. de physiol. (5) 7. ³ RÖHMANN und BIAL, PFLÜGERS Arch. 52, 53 u. 55; LÉPINE, Compt. Rend. 110. ⁴ Compt. Rend. 49. ⁵ VIRCHOWS Arch. 80 u. 123. Bezüglich des Chylusfettes siehe ferner ERBEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 30. ⁶ HAMMARSTEN, Die Gase der Hundelymphe. Arbeiten aus der physiol. Anstalt zu Leipzig, Jahrg. 1871; STRASSBURG, PFLÜGERS Arch. 6. ⁷ OWEN-REES, Zit. nach HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. S. 595; HOPPE-SEYLER ebenda. S. 597; ferner CARLIER, Brit. med. Journ. 1902, S. 175 und T. SOLLMANN, Amer. Journ. of Physiol. 17.

	Nr. 1	Nr. 2
Wasser	904,8	940,72 Wasser
Feste Stoffe.	95,2	59,28 Feste Stoffe
Fibrin	Spuren	—
Albumin	70,8	36,67 Albumin
Fett	9,2	7,23 Fett
		2,35 Seifen
		0,83 Lezithin
Übrige organische Stoffe . .	10,8	1,32 Cholesterin
		3,63 Alkoholextraktstoffe
		0,58 Wassereextraktstoffe
		6,80 Lösliche Salze
Salze	4,4	0,35 Unlösliche Salze.

Die Menge des Fettes wechselt sehr und kann nach Einnahme von großen Fettmengen mit der Nahrung bedeutend vermehrt werden. J. MUNK und A. ROSENSTEIN¹ haben Lymphe bzw. Chylus aus einer Lymphfistel am Ende des oberen Drittels vom Unterschenkel eines 18jährigen, 60 kg schweren Mädchens untersucht, und der höchste von ihnen nach Fettgeuß beobachtete Fettgehalt der chylösen Lymphe war 47⁰/₁₀₀. In der Hungerlymphe derselben Patientin war der Fettgehalt dagegen nur 0,6—2,6⁰/₁₀₀. Die Menge der Seifen war stets gering und nach Aufnahme von 41 g Fett war die Menge derselben nur etwa ¹/₂₀ von der des Neutralfettes. O. SCHUMM² fand in dem rahmähnlichen Inhalte einer von dem Mesenterium ausgehenden Chyluszyste den hohen Gehalt von 357,8⁰/₁₀₀ Fett und verhältnismäßig viel Kalziumseifen.

Analysen des Chylus von Tieren sind auch zu wiederholten Malen ausgeführt worden. Da aber aus diesen Analysen als hauptsächlichstes Resultat die Tatsache hervorzugehen scheint, daß der Chylus eine Flüssigkeit von sehr wechselnder Zusammensetzung ist, welche dem Blutplasma am nächsten steht und von ihm hauptsächlich durch einen größeren Fettgehalt und einen geringeren Gehalt an festen Stoffen unterschieden ist, dürfte es genügend sein, bezüglich dieser Analysen auf ausführlichere Lehr- oder Handbücher, wie z. B. das Lehrbuch der physiologischen Chemie von v. GORUP-BESANEZ, 4. Auflage, hinzuweisen.

Die Zusammensetzung der Lymphe ist auch eine sehr wechselnde und das spezifische Gewicht zeigt etwa dieselben Schwankungen wie das des Chylus. Von den hier unten angeführten Analysen beziehen sich Nr. 1 und 2 (von GUBLER und QUEVENNE) auf Lymphe aus dem Oberschenkel einer 39jährigen Frau und Nr. 3 (v. SCHERER) auf Lymphe aus den sackartig ausgedehnten Lymphgefäßen des Samenstranges. Nr. 4 ist eine von C. SCHMIDT³ ausgeführte Analyse von Lymphe aus dem rechten Halslymphstamme eines Füllen. Die Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile.

	1	2	3	4
Wasser	939,9	934,8	957,6	955,4
Feste Stoffe.	60,1	65,2	42,4	44,6
Fibrin	0,5	0,6	0,4	2,2
Albumin	42,7	42,8	34,7	} 35,0
Fett, Cholesterin, Lezithin . .	3,8	9,2	—	
Extraktivstoffe	5,7	4,4	—	
Salze	7,3	8,2	7,2	7,5

Die Menge der Salze in der von C. SCHMIDT untersuchten Pferdelymphe, ebenfalls auf 1000 Teile Lymphe berechnet, war folgende:

Chlornatrium	5,67
Natron	1,27
Kali	0,16
Schwefelsäure	0,09
An Alkalien gebundene Phosphorsäure . . .	0,02
Phosphorsaure Erden	0,26

¹ VIRCHOWS Arch. 123. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 49. ³ GUBLER und QUEVENNE, Zit. nach HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. S. 591; SCHERER ebenda S. 591; C. SCHMIDT ebenda S. 592. Vgl. auch FR. ZARIBNICKY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 78.

In dem von MUNK und ROSENSTEIN untersuchten Falle schwankte die Menge der festen Stoffe in der Lymphhe im nüchternen Zustande der Patientin zwischen 37,7 und 57,2⁰/₁₀₀. Diese Schwankungen hängen wesentlich von der Sekretionsgröße ab, so daß die niedrigen Werte mit einer lebhafteren Sekretion zusammenfielen und umgekehrt. Die Hauptmasse der festen Stoffe bestand aus Eiweiß, und die Relation zwischen Globulin und Albumin war gleich 1:2,4 bis 4. Die Mineralstoffe in 1000 Teilen (chylöser) Lymphhe waren NaCl 5,83; Na₂CO₃ 2,17; K₂HPO₄ 0,28; Ca₃(PO₄)₂ 0,28; Mg₃(PO₄)₂ 0,09 und Fe(PO₄) 0,025. Der Gehalt der Lymphhe an titrierbarem Alkali ist wesentlich kleiner als der des Blutes. CARLSON, GREER und LUCKHARDT¹ haben ferner vergleichende Bestimmungen der NaCl-Menge in Blutserum und Lymphhe von demselben Individuum (Pferd und Hund) gemacht und dabei gefunden, daß die Lymphhe regelmäßig reicher an Chloriden ist, ein Verhalten, welches für die Frage von der Bildungsweise der Lymphhe von Interesse ist.

In diesem Zusammenhange mag daran erinnert werden, daß nach vielen Forschern die Lymphhe einen etwas größeren osmotischen Druck und also eine etwas höhere molekulare Konzentration als das Serum hat. CARLSON, GREER und BECHT² fanden indessen, daß der osmotische Druck der Halslymphhe beim Hunde oft auch niedriger als der des Serums ist.

Unter besonderen Verhältnissen kann die Lymphhe so reich an fein verteiltem Fett werden, daß sie dem Chylus ähnlich wird. Solche Lymphhe ist von HENSEN in einem Falle von Lymphfistel bei einem 10jährigen Knaben und von LANG³ in einem Falle von Lymphfistel am linken Oberschenkel eines 17jährigen Mädchens untersucht worden. In der von HENSEN untersuchten Lymphhe schwankte die Menge des Fettes in 19 Analysen zwischen 2,8 und 36,9⁰/₁₀₀; die von LANG untersuchte Lymphhe enthielt als Mittel 24,85⁰/₁₀₀ Fett.

Die Mengen der abgesonderten Lymphhe können selbstverständlich unter verschiedenen Verhältnissen bedeutend wechseln und wir haben kein Mittel sie zu messen. Die Mächtigkeit des Lymphstromes ist nämlich kein Maß der gebildeten Lymphmenge und weder ein Maß für die Ergiebigkeit der Zufuhr von Ernährungsmaterial zu den Organelementen noch für die Abfuhr von Stoffwechselprodukten. Die Lymphröhren spielen nach HEIDENHAIN nur „die Rolle von Dränröhren, dazu bestimmt, überschüssige Flüssigkeit aus den Lymphspalten abzuführen, sobald der Druck in den letzteren eine gewisse Höhe überschreitet“. Die Menge der aus dem Ductus thoracicus ausfließenden, 24stündigen Lymphmenge hat man indessen an Tieren zu bestimmen versucht. Diese Menge beträgt für einen 10 Kilo schweren Hund nach HEIDENHAIN als Mittel 640 ccm.

Bestimmungen der Lymphmenge an Menschen liegen ebenfalls vor. Aus dem durchtrennten Ductus thoracicus eines 60 Kilo schweren Kranken konnte NOEL-PATON⁴ als Mittel pro 1 Minute 1 ccm Lymphhe gewinnen. Aus dieser Menge kann indessen die Menge pro 24 Stunden nicht berechnet werden. In dem Falle von MUNK und ROSENSTEIN wurden innerhalb 12—13 Stunden nach der Nahrungsaufnahme im ganzen 1134—1372 g Chylus aufgefangen. Auch im nüchternen Zustande oder nach 18stündigem Hungern fanden sich noch 50—70 g pro Stunde, zuweilen 120 g und darüber, besonders in der ersten Stunde nach vorausgegangener kräftiger Bewegung.

Auf die Größe der Lymphabsonderung üben mehrere Umstände einen merkbaren Einfluß aus. Während des Hungerns wird weniger Lymphhe als nach Aufnahme von Nahrung gebildet. Bei Versuchen an Hunden beobachtete NASSE⁵, daß bei Fütterung mit Fleisch etwa 36⁰/₁₀₀ mehr Lymphhe als nach Fütterung mit Kartoffeln und etwa 54⁰/₁₀₀ mehr als nach 24stündigem Hungern gebildet

¹ Amer. Journ. of Physiol. 22 (1908). ² Ebenda 19 (1907). ³ HENSEN, PFLÜGERS Arch. 10; LANG, vgl. MALYS Jahresb. 4. ⁴ Journ. of Physiol. 11. ⁵ Zit. nach HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. S. 593.

wurden. Hierher gehört auch die wichtige Beobachtung von ASHER und BARBÈRA¹, daß bei reiner Eiweißnahrung der Lymphstrom aus dem Brustgange vermehrt ist, und ferner, daß die Steigerung der Lymphabscheidung der Stickstoffausscheidung im Harne, d. h. also auch der Resorption des Eiweißes aus dem Magen-Darmkanale, parallel geht.

Vermehrung der gesamten Blutmenge, wie z. B. durch Transfusion von Blut, besonders aber veränderter Abfluß des Blutes durch Unterbindung der Venen hat eine Vermehrung der Lymphmenge zur Folge. Sogar sehr erhebliche Änderungen des Aortendruckes beeinflussen dagegen nach HEIDENHAIN die Ergiebigkeit des Lymphstromes nur wenig. Durch kräftige aktive und passive Bewegungen der Glieder kann man die Lymphmenge steigern (LESSER). Unter dem Einflusse der Curarevergiftung findet eine Vermehrung der Lymphabsonderung statt (PASCHUTIN, LESSER)², und es nimmt hierbei auch die Menge der festen Stoffe in der Lymphe zu.

Von besonders großem Interesse sind die lymphtreibenden Stoffe, die sog. Lymphagoga, von denen es nach HEIDENHAIN³ zwei verschiedene Hauptgruppen gibt. Die Lymphagoga erster Ordnung — Extrakte auf Krebsmuskeln, Blutegeln, Anodonten, Leber und Darm von Hunden, ferner Pepton, Hühner-eiweiß, Erdbeerenextrakt, Stoffwechselprodukte von Bakterien u. a. — bewirken eine reichliche Lymphabsonderung ohne Erhöhung des Blutdruckes, und hierbei wird das Blutplasma ärmer, die Lymphe dagegen reicher an Eiweiß als vorher. Für die Bildung dieser Lymphe, die von ihm als Blutlymphe bezeichnet wurde, glaubte HEIDENHAIN eine besondere sekretorische Wirkung des Kapillarwandendothels annehmen zu müssen. Die Lymphagoga zweiter Ordnung — wie Zucker, Harnstoff, Kochsalz und andere Salze — rufen ebenfalls eine reichliche Lymphbildung hervor. Hierbei werden aber sowohl das Blut wie die Lymphe reicher an Wasser als vorher. Dieser vermehrte Wassergehalt rührt nach HEIDENHAIN von einer vermehrten Wasserabgabe der Gewebselemente her, und diese Lymphe soll also nach ihm hauptsächlich Gewebelymphe sein. Für die Bildung dieser Lymphe muß allerdings die Diffusion eine große Bedeutung haben; daneben sollen aber auch — nach HEIDENHAIN wenigstens für gewisse Stoffe wie den Zucker — die Endothelzellen sekretorisch wirksam sein.

Lymphbildung. Während man früher die Lymphbildung in rein physikalischer Weise, hauptsächlich durch Filtration und ferner durch Osmose zwischen Blut und Gewebeflüssigkeit zu erklären versucht hatte, war es also nach HEIDENHAIN, dem sich auch HAMBURGER³ später anschloß, notwendig, außerdem auch eine aktive, sekretorische Tätigkeit des Kapillarendothels anzunehmen. Zugunsten dieser Ansicht sprechen auch die oben angeführten Beobachtungen von dem größeren NaCl-Gehalte in der Lymphe als in dem Plasma und der wohl regelmäßig höhere osmotische Druck der Lymphe.

Nach ASHER und seinen Mitarbeitern (BARBÈRA, GIES und BUSCH) ist die Lymphe ein Produkt der Arbeit der Organe. Ihre Menge ist von der größeren oder geringeren Tätigkeit der Organe abhängig, und die Lymphe ist dadurch ein Maß der Arbeit der letzteren. Die nahe Beziehung zwischen Lymphbildung und Organarbeit ist auch für mehrere Organe, insbesondere für die Leber, bewiesen worden. STARLING hatte gezeigt, daß nach Einführung von Lymphagoga erster Ordnung hauptsächlich Leberlymphe sezerniert wird, was er als einen Beweis gegen die Ansicht HEIDENHAINs verwertete und durch die Annahme einer, infolge der giftigen Reizwirkung dieser Stoffe, erhöhten Permeabilität

¹ Die Arbeiten von ASHER und Mitarbeitern, BARBÈRA, GIES und BUSCH über die Lymphbildung findet man in Zeitschr. f. Biol. 36, 37, 40. ² LESSER, Arbeiten aus der physiol. Anstalt zu Leipzig, Jahrg. 6; PASCHUTIN ebenda 7. ³ HEIDENHAIN, PFLÜGERS Arch. 49. Vgl. auch HAMBURGER, Zeitschr. f. Biol. 27 u. 30 und besonders ZIEGLERS Beitr. zur pathol. Anat. u. zur allgem. Pathol. 14, S. 443, ferner Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1895 u. 1896.

der Gefäßwand erklären zu können glaubte. Nach ASHER dagegen rührt dieser gesteigerte Lymphfluß daher, daß die fraglichen Stoffe — wie überhaupt diejenigen Einflüsse, welche die Tätigkeit der Leber anregen — zu einer vermehrten Lymphbildung in diesem Organe führen. Diese Annahme findet eine Stütze in den Erfahrungen über die Einwirkung der Lymphagoga auf Blutgerinnung und Lebertätigkeit (DELEZENNE u. a.), und nach GLEY haben diese Stoffe gleichzeitig eine lymphagoge und eine, die Sekretion der Drüsen anregende Wirkung. Ein direkter Beweis für die Einwirkung der Lymphagoga erster Ordnung auf die Organe liegt ferner darin, daß nach KUSMINE Pepton, Blutegelextrakt und die Extraktivstoffe der Krebsmuskeln direkt auf die Leberzellen einwirken und morphologische Veränderungen derselben hervorrufen. Der Zusammenhang zwischen Organarbeit und Lymphbildung ist übrigens außer von den genannten Forschern auch von anderen an Muskeln und Drüsen (HAMBURGER, BAINBRIDGE) gezeigt worden¹.

Die Größe der Organarbeit übt also gewiß einen wesentlichen Einfluß auf Menge und Beschaffenheit der Lymphhe aus. Hieraus lassen sich aber keine bestimmten Schlüsse darüber ziehen, ob die Lymphbildung durch physikalisch-chemische Vorgänge allein zustande kommt, oder ob hierbei besondere, nicht näher definierbare, sog. sekretorische Kräfte mitwirken. Hinsichtlich dieser viel umstrittenen Frage ist in erster Linie daran zu erinnern, daß durch wichtige Arbeiten von HEIDENHAIN, HAMBURGER, LAZARUS-BARLOW u. a., wie auch durch die Untersuchungen von ASHER und GIES und von MENDEL und HOOKER² über den stundenlang anhaltenden postmortalen Lymphfluß, die der Filtration früher zuerkannte einseitig große Bedeutung unhaltbar geworden ist.

In naher Beziehung zu der Frage von der Lymphbildung steht die in neuerer Zeit viel studierte Frage von der Entstehungsweise der Ödeme. Bei der Ödem-bildung kommen in Betracht: die Filtration, mit einer vielleicht veränderten Permeabilität der Kapillaren; die Verteilung der Salze zwischen Blut, Zellen und Gewebeflüssigkeit und damit zusammenhängende Verhältnisse der Osmose und Diffusion und endlich auch die Affinität der Kolloide zu dem Wasser, der Quellungsdruck der Kolloide. Daß dieselben Kräfte auch bei der Lymphbildung wirksam sind, ist nicht zu bezweifeln; man kann aber gegenwärtig die Annahme nicht entbehren, daß die lebendige Kapillarwand in irgend einer Weise bei der Lymphbildung sekretorisch beteiligt ist.

Anhang.

Die Lymphdrüsen. In den Zellen der Lymphdrüsen finden sich die schon oben (Kapitel 5) besprochenen, in Zellen überhaupt vorkommenden Protein-substanzen. Nach BANG enthalten die Lymphdrüsen zwar nukleinsaures Histon (Nukleohiston), aber in geringerer Menge und von etwas anderer Art als das bisher am besten studierte sog. Nukleohiston aus der Thymusdrüse. Als Produkte einer Autolyse können auch Albumosen vorkommen. Bei langandauernder tiefgreifender Autolyse von Lymphdrüsen fand REH³ als Spaltungsprodukte: Ammoniak, Tyrosin, Leuzin (etwas weniger), Thymin und Urazil. Außer den übrigen gewöhnlichen Gewebsbestandteilen, wie Kollagen, Retikulin, Elastin und Nukleinsubstanzen, hat man in den Lymphdrüsen auch Phosphatide, Cholesterin, Fett, Glykogen, Fleischmilchsäure, Purine und Leuzin gefunden. Unter den Enzymen sind besonders zu erwähnen die von HEDIN⁴ in Mesenterialdrüsen von Rindern gefundenen drei proteolytischen Enzyme, deren

¹ Hinsichtlich der hier zitierten Arbeiten wie bezüglich der Literatur über Lymphbildung überhaupt kann auf die Arbeit von ELLINGER, „Die Bildung der Lymphhe“, *Ergebn. d. Physiol.* 1, Abt. 1, 1902, und ASHER, *Bioch. Zentralbl.* 4 hingewiesen werden. ² *Amer. Journ. of Physiol.* 7. Siehe im übrigen Fußnote 1. ³ *HOFMEISTERS Beiträge* 3. ⁴ *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 125.

Wirkung auf Kasein geprüft wurde. Das eine verdaute bei $p_H = 5,5$, das zweite zeigte ein Optimum bei 9—10 p_H und das dritte, ein Erepsin, bei $p_H = 8$. In den Inguinaldrüsen einer alten Frau fand OIDTMANN 714,32 $\frac{0}{100}$ Wasser, 284,5 $\frac{0}{100}$ organische und 1,16 $\frac{0}{100}$ anorganische Substanz. In den Zellen der Mesenteriallymphdrüsen vom Ochsen fand BANG¹ 804,1 $\frac{0}{100}$ Wasser, 195,9 feste Stoffe, 137,9 Gesamtproteinstoffe, 6,9 nukleinsaures Histon, 10,6 Nukleoprotein, 47,6 alkohol-lösliche Stoffe und 10,5 $\frac{0}{100}$ Mineralstoffe.

II. Transsudate und Exsudate.

Die serösen Häute werden normalerweise von Flüssigkeit feucht erhalten, deren Menge jedoch nur an wenigen Orten, wie in der Perikardialhöhle und den Arachnoidealräumen, so groß ist, daß sie der chemischen Analyse zugänglich gemacht werden kann. Unter krankhaften Verhältnissen dagegen kann ein reichlicherer Übertritt von Flüssigkeit aus dem Blute in die serösen Höhlen, in das Unterhautzellgewebe oder unter die Epidermis stattfinden und in dieser Weise können pathologische Transsudate entstehen. Dergleichen, der Lymphe nahe verwandte, echte Transsudate sind im allgemeinen arm an Formelementen, Leukozyten, und liefern nur wenig oder fast gar kein Fibrin, während die entzündlichen Transsudate, die sog. Exsudate, im allgemeinen reich an Leukozyten sind und verhältnismäßig viel Fibrin liefern. In dem Maße, wie ein Transsudat reicher an Leukozyten ist, steht es dem Eiter näher, während es mit abnehmendem Gehalte an solchen den eigentlichen Transsudaten oder der Lymphe ähnlicher wird.

Entstehungsweise der Trans- und Exsudate. Es wird gewöhnlich angenommen, daß für die Entstehung der Transsudate und Exsudate die Filtration von großer Bedeutung sei. Als Stütze für diese Anschauung hat man auch den Umstand angeführt, daß diese sämtlichen Flüssigkeiten die im Blutplasma vorkommenden Salze und Extraktivstoffe in ungefähr derselben Menge wie das Blutplasma selbst enthalten, während der Gehalt an Eiweiß regelmäßig kleiner als in dem Blutplasma ist. Während die verschiedenen, zu dieser Gruppe gehörenden Flüssigkeiten etwa denselben Gehalt an Salzen und Extraktivstoffen haben, unterscheiden sie sich nämlich voneinander hauptsächlich durch einen verschiedenen Gehalt an Eiweiß und Formelementen wie auch durch einen verschiedenen Gehalt an den Umsetzungs- und Zerfallsprodukten der letzteren — verändertem Blutfarbstoff, Cholesterin usw. Die Übereinstimmung in dem Gehalte an Salzen und Extraktivstoffen zwischen Blut und Transsudaten kann allerdings nicht als ein entscheidender Beweis für eine Filtration dienen, aber trotzdem kann aus anderen Gründen nicht daran gezweifelt werden, daß außer der Osmose auch die Filtration oft von großer Bedeutung für das Zustandekommen eines Transsudates ist. Man darf aber nicht verschweigen, daß es Forscher gibt, die einer anderen Ansicht sind; und in neuerer Zeit hat z. B. J. TANI² bestimmt behauptet, daß die Filtration nicht derjenige Faktor ist, welcher die Wasserwanderung von den Kapillaren zu den Geweben beherrscht.

Als ein weiteres wichtiges Moment für das Zustandekommen einer Transsudation hat man allgemein auch eine krankhaft veränderte Permeabilität der Kapillarwände angenommen. Durch diese Annahme erklärt man oft den Umstand, daß der größte Gehalt an Eiweiß in den Transsudaten bei entzündlichen Vorgängen vorkommt, wobei man indessen auch dem reichlicheren Gehalte solcher Transsudate an Formelementen gebührende Rechnung trägt. Aus dem großen Gehalte an zerfallenden Formelementen erklärt sich auch zum großen Teil der hohe Eiweißgehalt der Transsudate bei formativer Reizung überhaupt.

¹ Studier over Nucleoproteider, Kristiania 1902 und HOFMEISTERS Beiträge 4. ² Bioch. Zeitschr. 145.

Durch die Gegenwart von Formelementen ist wohl auch die von PAJKULL¹ gemachte interessante Beobachtung zu erklären, daß in vielen Fällen, in welchen eine entzündliche Reizung stattgefunden hat, die Flüssigkeit Nuklealbumin (oder Nukleoprotein?) enthält, während diese Substanz in den Transsudaten bei Abwesenheit von entzündlichen Prozessen zu fehlen scheint. Eine solche phosphorhaltige Proteinsubstanz kommt jedoch nicht in allen entzündlichen Exsudaten vor.

Wenn eine sekretorische Funktion dem Kapillarendothel, entsprechend den Anschauungen von HEIDENHAIN, zukommen würde, hätte man a priori als noch eine Ursache der Transsudation eine abnorm gesteigerte Sekretionsfähigkeit dieses Endothels anzunehmen, und durch eine verschiedene Beschaffenheit des Kapillarendothels hat man auch den von C. SCHMIDT² beobachteten verschiedenen Eiweißgehalt der Gewebeflüssigkeiten in verschiedenen Gefäßbezirken zu erklären versucht. So ist beispielsweise der Eiweißgehalt der Perikardial-, Pleura- und Peritonealflüssigkeit bedeutend größer als derjenige der sehr eiweißarmen Flüssigkeiten der Arachnoidealräume, des Unterhautzellgewebes oder der vorderen Augenkammer. Einen großen Einfluß übt auch die Beschaffenheit des Blutes aus. So ist bei Hydrämie der Eiweißgehalt des Transsudates niedrig, und mit zunehmendem Alter eines Transsudates, wie z. B. einer Hydrozeleflüssigkeit, kann der Gehalt desselben an Eiweiß durch Resorption von Wasser bedeutend ansteigen. Eine weitere Frage ist auch die, inwieweit dieses Wasseranziehungsvermögen und damit der Quellungsdruck der Kolloide in Blut und Geweben eine Rolle bei den physiologischen und pathologischen Diffusionsvorgängen im Tierkörper spielen.

Die Eiweißstoffe der Transsudate sind hauptsächlich Serumalbumin, Serunglobulin und ein wenig Fibrinogen. Albumosen und Peptone kommen, mit Ausnahme vielleicht für die Zerebrospinalflüssigkeit und für diejenigen Fälle, wo eine Autolyse in der Flüssigkeit stattgefunden hat³, nicht vor. Die nicht entzündlichen Transsudate gerinnen in der Regel nicht spontan oder nur äußerst langsam. Nach Zusatz von Blut oder Blutserum gerinnen sie. Die entzündlichen Exsudate gerinnen dagegen regelmäßig spontan und sie enthalten, wie besonders PAJKULL gezeigt hat, oft Nukleoprotein (oder Nuklealbumin). In den entzündlichen Exsudaten hat man auch regelmäßig eine andere, durch Essigsäure fällbare Proteinsubstanz beobachtet, die in Transsudaten nicht oder höchstens nur in kleiner Menge vorkommt. Diese von MORITZ, STAEHELIN, UMBER und RIVALTA beobachtete und studierte Substanz ist nach den drei erstgenannten Forschern phosphorfrei, während sie nach RIVALTA ein phosphorhaltiges Pseudoglobulin sein soll. Von UMBER wird sie als Serosamuzin bezeichnet, trotzdem sie nur äußerst wenig reduzierendes Kohlehydrat gibt. Nach JOACHIM⁴ soll sie nur ein Teil des Globulins sein, eine Ansicht, die indessen wenigstens nicht für alle Fälle richtig sein kann. v. HOLST⁵ hat nämlich die Angaben von UMBER insofern bestätigt, als er aus einer Aszitesflüssigkeit bei Karzinom des Magens und des Bauchfells eine Muzinsubstanz isolieren konnte, die sowohl mit dem UMBERSchen Serosamuzin wie mit dem Synoviamuzin identisch zu sein schien. Allem Anscheine nach kommen in den Trans- und Exsudaten unter verschiedenen Verhältnissen verschiedene Proteinsubstanzen vor, wenn auch gewöhnlichfalls die Globuline und das Serumalbumin die Hauptmenge derselben bilden. Mukoide Substanzen, welche zuerst von HAMMARSTEN in einigen Fällen von

¹ Vgl. MALYS Jahresb. 22. ² Zit. nach HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. S. 607. ³ UMBER, Münch. med. Wochenschr. 1902 und Berl. klin. Wochenschr. 1903. Bezüglich der Autolyse in Transsudaten vgl. man ferner GALDI, Bioch. Zentralbl. 3; EPPINGER, Zeitschr. f. Heilk. 25 und ZAK, Wien. klin. Wochenschr. 1905. ⁴ PAJKULL l. c.; MORITZ, Münch. med. Wochenschrift 1902; STAEHELIN ebenda 1902; UMBER, Zeitschr. f. klin. Med. 48; F. RIVALTA, Bioch. Zentralbl. 2 u. 5; JOACHIM, PFLÜGERS Arch. 93. ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 43.

Aszites ohne Komplikation mit Ovarialtumoren als Spaltungsprodukte einer mehr komplizierten Substanz beobachtet wurden, scheinen nach PALJKULL¹ regelmäßige Bestandteile der Transsudate zu sein und sie stehen wahrscheinlich in naher Beziehung zu dem obengenannten Serosamuzin. Dem Vorkommen der obengenannten durch Essigsäure fällbaren Substanzen, des Globulins (RIVALTA) und des Nukleoproteids, in Punktionsflüssigkeiten hat man eine recht große Bedeutung für die Differentialdiagnose zwischen Transsudat und Exsudat zuerkannt. Bezüglich derartiger Reaktionen zur Unterscheidung von Trans- und Exsudaten vgl. man u. a. M. VILLARET (Journ. de Physiol. et Pathol. générale 15 und Compt. rend. soc. biol. 74 und K. HRUMA, Bioch. Zeitschr. 142).

Über die Relation zwischen Globulin und Serumalbumin sind zahlreiche Untersuchungen, von JOACHIM sogar über die Relation zwischen „Euglobulin“ und Gesamtglobulin, ausgeführt worden. Irgendwelche sichere und bestimmte Schlüsse lassen sich jedoch aus diesen Bestimmungen noch nicht ziehen. Die Relation schwankt in verschiedenen Fällen bedeutend, scheint aber nach HOFFMANN und PIGEAND² in jedem Falle dieselbe wie in dem Blutserum des fraglichen Individuums zu sein.

Das spez. Gewicht geht dem Eiweißgehalte ziemlich parallel. Man hat auch versucht, das verschiedene spez. Gewicht als Unterscheidungsmerkmal zwischen Transsudaten und Exsudaten zu benutzen (REUSS)³, indem nämlich jene oft ein spez. Gewicht unter 1015—1010 zeigen, während bei diesen das spez. Gewicht bis 1018 oder darüber steigen soll. Diese Regel trifft allerdings in vielen, aber nicht in allen Fällen zu.

Die Gase der Transsudate bestehen aus Kohlensäure nebst nur kleinen Mengen von Stickstoff und höchstens Spuren von Sauerstoff. Die Kohlensäurespannung ist in den Transsudaten größer als in dem Blute. Beimengung von Eiter setzt den Gehalt an Kohlensäure herab.

Die Extraktivstoffe sind, wie oben gesagt, dieselben wie in dem Blutplasma. Harnstoff scheint in sehr wechselnder Menge vorzukommen. Zucker kommt ebenfalls in den Transsudaten vor. Nach C. HEYLER und O. SCHUMM soll in Stauungstranssudaten der Zuckergehalt oftmals höher, in entzündlichen, speziell tuberkulösen Exsudaten dagegen niedriger als der des Vollblutes sein, und auch nach U. FEDREZZONI⁴ soll im Verhältnis zum Blute das Exsudat einen niedrigeren, das Transsudat dagegen einen höheren Zuckergehalt haben. Man weiß aber noch nicht, inwieweit die Reduktionsfähigkeit hier wie in dem Blutserum auch von anderen Stoffen herrührt. Eine reduzierende, nicht gärungsfähige Substanz ist indessen von PICKARDT in Transsudaten gefunden worden. Der Zucker ist meistens Glukose; in mehreren Fällen kommt aber auch Lävulose vor⁵. Fleischmilchsäure hat man in der Perikardialflüssigkeit vom Ochsen gefunden, und Bernsteinsäure ist in einigen Fällen in Hydrozeleflüssigkeiten gefunden worden, während man sie in anderen Fällen gänzlich vermißt hat. Leuzin und Tyrosin hat man bei Leberleiden, in eitrigen, in Zersetzung übergegangenen Transsudaten und nach der Autolyse gefunden. Unter anderen in Transsudaten gefundenen Extraktivstoffen sind zu nennen: Oxyproteinsäuren (CZERNECKI), Allantoin (MOSCATELLI)⁶, Harnsäure, Purinbasen, Kreatin, Inosit, Brenzkatechin (?), Gallenfarbstoff und Enzyme verschiedener Art.

Die Untersuchungen über die molekularen Konzentrationsverhältnisse haben gezeigt, daß zwischen Exsudaten und Transsudaten keine wesentlichen

¹ HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 15; PALJKULL l. c. ² JOACHIM l. c.; HOFFMANN, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 16; PIGEAND, vgl. MALYS Jahresb. 16. ³ Deutsch. Arch. f. klin. Med. 28. Vgl. ferner OTT, Zeitschr. f. Heilk. 17. ⁴ HEYLER und SCHUMM, MALYS Jahresber. 43; FEDREZZONI ebenda 44. ⁵ PICKARDT, Berl. klin. Wochenschr. 1897. Vgl. ferner ROTMANN, Münch. med. Wochenschr. 1898; NEUBERG und STRAUSS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 36; SITTING, Bioch. Zeitschr. 21. ⁶ MOSCATELLI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 13; CZERNECKI, MALYS Jahresber. 39.

und konstanten Unterschiede bestehen. Die osmotische Konzentration und die Konzentration der Elektrolyte sind im allgemeinen etwa dieselben wie beim Blutserum, wenn man auch bisweilen ziemlich abweichende Werte gefunden hat. Die Konzentration der Elektrolyte zeigt nach BODON¹ ebenso wie bei dem Blutserum viel geringere Schwankungen als die Gesamtkonzentration. Die titrimetrische Alkaleszenz ist in Trans- und Exsudaten etwa dieselbe und derjenigen des Blutserums gleich. Die Ermittlung der HO-Ionenkonzentration hat gezeigt, daß die Trans- und Exsudate etwa von derselben wirklichen Alkaleszenz wie das Blutserum sind (BODON).

Aus dem oben Mitgeteilten folgt, daß außer einem verschiedenen Gehalte an Formelementen ein verschiedener Gehalt an Eiweiß den wesentlichsten, bisher bekannten chemischen Unterschied in der Zusammensetzung der verschiedenen Trans- und Exsudate darstellt. Aus dem Grunde sind auch die quantitativen chemischen Analysen hauptsächlich insoferne von Interesse, als sie auf den Eiweißgehalt bezug nehmen, und dies ist auch der Grund, warum in der Folge bezüglich der quantitativen Zusammensetzung das Hauptgewicht auf den Eiweißgehalt gelegt wird.

Perikardialflüssigkeit. Die Menge dieser Flüssigkeit ist auch unter physiologischen Verhältnissen so groß, daß man von Hingerichteten eine für die chemische Untersuchung genügende Menge derselben hat erhalten können. Diese Flüssigkeit ist zitronengelb, etwas klebrig und liefert angeblich mehr Faserstoff als andere Transsudate. Der Gehalt an festen Stoffen war in den von v. GORUP-BESANEZ, WACHSMUTH und HOPPE-SEYLER² ausgeführten Analysen 37,5 bis 44,9⁰/₁₀₀ und der Gehalt an Eiweiß 22,8—24,7⁰/₁₀₀. In einer von HAMMARSTEN unternommenen Analyse einer frischen Perikardialflüssigkeit von einem hingerichteten jungen Manne war die Zusammensetzung folgende, auf 1000 Gewichtsteile berechnet:

Wasser	960,85		
Feste Stoffe	39,15		
Eiweiß	28,60	{ Fibrin 0,31 Globulin 5,95 Albumin 22,34	
Lösliche Salze	8,60		
Unlösliche Salze	0,15		
Extraktivstoffe	2,00	} NaCl 7,28	

Fast dieselbe Zusammensetzung hatten die von FRIEND³ analysierten Perikardialflüssigkeiten von Pferden, mit der Ausnahme jedoch, daß diese Flüssigkeiten relativ reicher an Globulin waren. Die gewöhnliche Angabe, daß die Perikardialflüssigkeit reicher an Fibrinogen als andere Transsudate ist, dürfte kaum genügend begründet sein. In einem Falle von Chyloperikardium, bei welchem es wahrscheinlich um Berstung eines Chylusgefäßes oder um einen kapillaren Austritt von Chylus infolge von Stauung sich handelte, enthielt die von HASEBROEK⁴ analysierte Flüssigkeit in 1000 Teilen 103,61 feste Stoffe, 73,79 Albuminstoffe, 10,77 Fett, 3,34 Cholesterin, 1,77 Lezithin und 9,34 Salze.

Die Pleuralflüssigkeit kommt unter physiologischen Verhältnissen in so geringer Menge vor, daß man eine chemische Analyse derselben noch nicht hat ausführen können. Unter pathologischen Verhältnissen kann diese Flüssigkeit eine sehr wechselnde Beschaffenheit zeigen. In einigen Fällen ist sie fast ganz serös, in anderen wieder serofibrinös und in anderen endlich eitrig. In Übereinstimmung hiermit schwanken auch das spezifische Gewicht und die Eigenschaften im übrigen. Ist ein eitriges Exsudat längere Zeit in der Pleurahöhle

¹ PFLÜGERS Arch. 104, wo man auch die Literaturhinweisungen findet. ² v. GORUP-BESANEZ, Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl., S. 401; WACHSMUTH, VIRCHOWS Arch. 7; HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. S. 605. ³ HALLIBURTON, Text-Book of chem. Physiol. usw. London 1891, S. 347. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 12.

eingeschlossen gewesen, so kann eine mehr oder weniger vollständige Mazeration und Auflösung der Eiterkörperchen stattgefunden haben. Die entleerte, gelblich-braune oder grünliche Flüssigkeit kann dann ebenso reich an festen Stoffen als das Blutserum sein, und bei Zusatz von Essigsäure kann man einen reichlichen, grobflockigen, in überschüssiger Essigsäure sehr schwer löslichen Niederschlag von einem Nukleoprotein (dem Pysin älterer Autoren) erhalten.

Hinsichtlich der quantitativen Zusammensetzung der Pleuraflüssigkeiten unter pathologischen Verhältnissen liegen zahlreiche Analysen von mehreren Forschern¹ vor. Aus diesen Analysen geht hervor, daß bei Hydrothorax das spez. Gewicht niedriger und der Gehalt an Eiweiß geringer als bei Pleuritis ist. Im ersteren Falle ist das spez. Gewicht meistens niedriger als 1015 und der Gehalt an Eiweiß 10—30‰. Bei akuter Pleuritis ist das spez. Gewicht meistens höher als 1020, und der Gehalt an Eiweiß beträgt 30—65‰. Der Gehalt an Fibrinogen, welcher beim Hydrothorax meistens kaum 0,1‰ beträgt, kann bei Pleuritis mehr als 1‰ betragen. Bei Pleuritis mit reichlicher Eiteransammlung kann das spez. Gewicht nach den Beobachtungen des Verf. sogar auf 1030 steigen. Der Gehalt an festen Stoffen ist oft 60—70‰, kann aber auch 90—100‰ betragen (HAMMARSTEN). Mukoide Substanzen sind von PALJKULL auch in Pleuraflüssigkeiten nachgewiesen worden. Auch Fälle von chylöser Pleuritis sind bekannt; in einem solchen Falle fand MÉHU² bis zu 17,93‰ Fett und Cholesterin in der Flüssigkeit.

Die Menge der Peritonealflüssigkeit ist unter physiologischen Verhältnissen sehr gering. Die Untersuchungen beziehen sich nur auf die Flüssigkeit unter krankhaften Verhältnissen (Aszitesflüssigkeit). Diese kann hinsichtlich ihrer Farbe, Durchsichtigkeit und Konsistenz große Schwankungen darbieten.

Bei kachektischen Zuständen oder hydrämischer Blutbeschaffenheit ist die Flüssigkeit wenig gefärbt, milchig opaleszierend, wasserdünn, nicht spontan gerinnend, von sehr niedrigem spez. Gewicht, 1006—1010—1015, und fast frei von Formelementen. Auch bei Portalstase oder allgemeiner venöser Stase hat die Aszitesflüssigkeit ein niedriges spez. Gewicht und gewöhnlich weniger als 20‰ Eiweiß, wenn auch in einzelnen Fällen der Eiweißgehalt auf 35‰ steigen kann. Bei karzinomatöser Peritonitis kann die Flüssigkeit durch Reichtum an Formelementen verschiedener Art ein trübes, schmutzig-gräuliches Aussehen erhalten. Das spez. Gewicht ist dann höher, der Gehalt an festen Stoffen größer und die Flüssigkeit gerinnt oft spontan. Bei entzündlichen Prozessen ist sie stroh- oder zitronengelb, von Leukozyten nebst roten Blutkörperchen etwas trübe oder rötlich und bei größerem Reichtum an ersteren mehr eiterähnlich. Sie gerinnt spontan und kann verhältnismäßig reich an festen Stoffen sein. Sie enthält regelmäßig 30‰ Eiweiß oder darüber (wenn auch Ausnahmefälle mit niedrigerem Eiweißgehalt vorkommen) und sie kann ein spez. Gewicht von 1,030 oder mehr haben. Durch Berstung eines Chylusgefäßes kann die Aszitesflüssigkeit reich an sehr fein emulgiertem Fett werden (chylöser Aszites). In solchen Fällen hat man in der Aszitesflüssigkeit 3,86—10,30‰ (GUINOCHET, HAY)³ oder sogar 17—43‰ Fett (MINKOWSKI) gefunden.

Auch ohne Gegenwart von viel Fett kann eine Aszitesflüssigkeit, wie GROSS als erster gezeigt hat, ein chylöses Aussehen haben („pseudochylöse“ Ergüsse). Auch andere Transsudate können pseudochylös sein. Die Ursache hierzu kennt man, trotz Untersuchungen von mehreren Forschern, wie GROSS, BERNERT,

¹ Man vgl. die Arbeiten von MÉHU, RUNEBERG, F. HOFFMANN, REUSS, welche alle von BERNHEIM in seinem Aufsätze in VIRCHOWS Arch. 131, S. 274 zitiert sind. Vgl. ferner PALJKULL l. c. und HALLIBURTON, Text-Book, S. 346; JOACHIM l. c. ² Arch. gén. de méd. 1886, 2. Zit. nach MALYS Jahresb. 16; vgl. auch G. PATEIN, MALYS Jahresber. 47, S. 387.

³ GUINOCHET, vgl. STRAUSS, Arch. de physiol. 18 und MALYS Jahresb. 16, S. 475.

MOSSE, STRAUSS noch nicht ganz genau; es sprechen aber mehrere Beobachtungen dafür, daß sie in irgendeiner Beziehung zu dem Lipoidgehalte steht. In einem von H. WOLFF untersuchten Falle handelte es sich um Cholesterinölsäureester, welcher von dem Euglobulin chemisch gebunden oder molekular an dasselbe angelagert war. Nach den neuesten Untersuchungen eines pseudochylösen Pleuraexsudates von G. GRUND und H. JASTROWITZ¹ rührt das Aussehen derartiger Ergüsse wahrscheinlich von Proteinsuspensionen her, und zwar überwiegend von Globulinen, die in physikalischer Verbindung mit Lipoiden sich vorfinden.

Durch Beimengung von Flüssigkeit aus einem Ovarialkystome kann eine Aszitesflüssigkeit bisweilen pseudomuzinhaltig werden (vgl. Kapitel 13). Es gibt jedoch auch andere Fälle, in welchen in Aszitesflüssigkeiten Mukoide vorkommen können, die man, nach der Entfernung des Eiweißes durch Koagulation in der Siedehitze, aus dem Filtrate mit Alkohol fallen kann. Solche Mukoide, welche nach dem Sieden mit Säuren reichlich reduzierende Substanz liefern, sind vom Verf. bei tuberkulöser Peritonitis und bei Cirrhosis hepatis syphilitica auch bei Männern gefunden worden. Nach den Untersuchungen von PALJKULL scheinen sie oft, vielleicht regelmäßig, in den Aszitesflüssigkeiten vorzukommen.

Da der Gehalt an Eiweiß in Aszitesflüssigkeiten von denselben Umständen wie in anderen Trans- und Exsudaten abhängig ist, dürfte es genügend sein, als Beispiel folgende, der Abhandlung von BERNHEIM² entlehnte Zusammenstellung mitzuteilen. Die Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile Flüssigkeit:

	Maximum	Minimum	Mittel
Cirrhosis hepatis	34,50	5,60	9,69—21,06
Morbus Brightii	16,11	10,10	5,60—10,36
Peritonit. tuberculos. und idiopath.	55,80	18,72	30,70—37,95
Peritonit. carcinomatos.	54,20	27,00	35,10—38,96

JOACHIM fand in der Zirrhose die höchsten relativen Globulinwerte und die niedrigsten Albuminwerte; beim Karzinom dagegen die niedrigsten Globulin- und die höchsten Albuminwerte. Zwischen der Zirrhose und dem Karzinom standen die Werte bei kardialer Stauung.

In Aszitesflüssigkeiten hat man Harnstoff, bisweilen nur in Spuren, bisweilen in größerer Menge (4⁰/₁₀₀ bei Albuminurie), ferner Harnsäure, Allantoin bei Leberzirrhose (MOSCATELLI), Xanthin, Kreatin, Cholesterin, Zucker, diastatische und proteolytische Enzyme, nach HAMBURGER³ auch eine Lipase gefunden.

Hydrozele- und Spermatozeleflüssigkeiten. Diese Flüssigkeiten unterscheiden sich in verschiedener Hinsicht wesentlich voneinander: Die Hydrozeleflüssigkeiten sind regelmäßig gefärbt, heller oder dunkler gelb, bisweilen bräunlich mit einem Stich ins Grünliche. Sie haben ein verhältnismäßig hohes spez. Gewicht, 1,016—1,026, mit einem wechselnden, aber im allgemeinen verhältnismäßig hohen Gehalt an festen Stoffen, im Mittel 60⁰/₁₀₀. Sie gerinnen bisweilen spontan, bisweilen erst nach Zusatz von Fibrinferment oder Blut. In einzelnen Fällen sind sie überhaupt nicht gerinnbar. Als Formbestandteile enthalten sie hauptsächlich Leukozyten. Bisweilen enthalten sie auch eine kleinere oder größere Menge von Cholesterinkristallen.

Die Spermatozeleflüssigkeiten dagegen sind in der Regel farblos, dünnflüssig, trübe, wie ein mit Milch vermisches Wasser. Bisweilen reagieren sie schwach sauer. Sie haben ein niedriges spez. Gewicht, 1,006 à 1,010, einen nur geringen Gehalt an festen Stoffen — im Mittel etwa 13⁰/₁₀₀ — und gerinnen weder spontan noch nach Zusatz von Blut. Sie sind in der Regel arm an Eiweiß und enthalten als Formbestandteile Spermatozoen, Zelledetritus und

¹ GROSS, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 44; BERNERT ebenda 49; MOSSE, LEYDEN-Festschr. 1901; STRAUSS, zit. nach Bioch. Zentralbl. 1, S. 437; WOLFF, HOFMEISTERS Beiträge 5; GRUND und JASTROWITZ, Zeitschr. f. klin. Med. 100. ² l. c. Da es nicht gestattet ist, aus den von B. angeführten, von verschiedenen Forschern erhaltenen Mittelzahlen neue Mittelzahlen zu ziehen, habe ich hier die Maxima und Minima der Mittelzahlen BERNHEIMS angeführt.

³ Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1900, S. 433.

Fettkörnchen. Um die ungleiche Zusammensetzung dieser zwei Arten von Flüssigkeiten zu zeigen, werden hier die Mittelzahlen (auf 1000 Teile Flüssigkeit berechnet) der von HAMMARSTEN¹ ausgeführten Analysen von 17 Hydrozele- und 4 Spermatozeleflüssigkeiten mitgeteilt.

	Hydrozele	Spermatozele
Wasser	938,85	987,83
Feste Stoffe	61,15	12,17
Fibrin	0,59	—
Globulin	13,25	0,59
Serumalbumin	35,94	1,82
Ätherextraktstoffe	4,02	10,76
Lösliche Salze	8,60	
Unlösliche Salze	0,66	

In den Hydrozeleflüssigkeiten sind Spuren von Harnstoff und einer reduzierenden Substanz, in einigen Fällen auch Bernsteinsäure und Inosit gefunden worden. Eine Hydrozeleflüssigkeit kann bisweilen auch, nach einer Angabe von DEVILLARD², Paralbumin oder Metalbumin (?) enthalten. Auch Fälle von chylöser Hydrozeleflüssigkeit sind bekannt.

Zerebrospinalflüssigkeit. Diese Flüssigkeit ist dünnflüssig, wasserhell, von niedrigem spez. Gewicht, das zwischen 1,004 und 1,008 wechseln kann. Dementsprechend wechselt auch, namentlich unter verschiedenen pathologischen Zuständen, der Gehalt an festen Stoffen von 8—12‰. Der Gehalt an Eiweiß, der ebenfalls stark wechseln kann, ist regelmäßig sehr klein und scheint unter normalen Verhältnissen etwa 0,1—0,2‰ zu betragen. In der ganz frischen Flüssigkeit von normalen Kälbern fand NAWRATZKI³ als Mittel 0,22‰. Nach A. BISGAARD⁴ liegt der physiologische Grenzwert für den Gesamtstickstoff der Spinalflüssigkeit beim Menschen zwischen 0,1 und 0,25‰, und der Gehalt an Eiweißstickstoff kann zu 10—20‰ davon angeschlagen werden. Die Natur des Eiweißes ist noch nicht ganz sicher erforscht, daß es aber jedenfalls zum Teil aus Globulin besteht, ist sicher. Das von HALLIBURTON behauptete Vorkommen von Albumose ist dagegen umstritten⁵. Bei allgemeiner Paralyse soll die Flüssigkeit nach HALLIBURTON und MOTT⁶ ein Nukleoproteid enthalten. Harnstoff hat man fast regelmäßig, aber in sehr wechselnder Menge gefunden. G. E. CULLEN und A. W. ELLIS fanden etwa dieselben Mengen wie im Blute, nämlich 0,22—0,46, als Mittel rund 0,29‰. In Krankheiten hat man viel höhere Werte erhalten⁷. Von Kreatin (Kreatinin) können sehr kleine Mengen vorkommen. Cholin soll in Krankheiten, wie bei allgemeiner Paralyse, Gehirntumoren, Tabes dorsalis u. a. vorkommen, aber die Angaben hierüber sind strittig⁸. Glukose oder jedenfalls eine vergärbare Zuckerart kommt regelmäßig in der Zerebrospinalflüssigkeit vor, und ihre Menge entspricht nach N. C. BORBERG⁹ als Mittel 0,65‰ Glukose. Andere Forscher haben indessen andere Werte erhalten und beim Kaninchen fanden J. DE HAAN und S. v. CREFELD¹⁰ Zahlen, die zwischen 0,2 und 2‰ schwankten. Die Menge scheint aber immer kleiner als in dem entsprechenden Blutplasma zu sein. Milchsäure hat man in vielen pathologischen Fällen gefunden, und unter den Enzymen sind zu nennen: Lipase, diastatisches Enzym (unter normalen Verhältnissen höchstens in sehr kleinen Mengen), Thrombin, Katalase und Oxydase. Proteolytische Enzyme scheinen im allgemeinen zu fehlen. M. LOEPER¹¹ und Mitarbeiter glauben jedoch ein pepsinähnliches Enzym nachgewiesen zu haben. Die Menge des NaCl ist

¹ Upsala Läkaref. Förh. 14 und MALYS Jahresb. 8, S. 347. ² Bull. soc. chim. 42, S. 617. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 23 (ältere Literatur). ⁴ Bioch. Zeitschr. 58. ⁵ HALLIBURTON, Text-Book, S. 355—361; PANZER, Wien. klin. Wochenschrift 1899; SALKOWSKI, JAFFÉ-Festschrift S. 265. ⁶ Phil. Transact. Roy. Soc. London, Ser. B, Vol. 191. ⁷ CULLEN und ELLIS, Journ. of biol. Chem. 20; vgl. auch FRENKEL-HEIDEN, Bioch. Zeitschr. 2. ⁸ Vgl. HALLIBURTON und MOTT l. c. und R. V. STANFORD, Zeitschr. f. physiol. Chem. 86, S. 230 (Literatur). ⁹ Zeitschr. f. Neurol. 32, zitiert nach MALYS Jahresber. 47. ¹⁰ Bioch. Zeitschr. 123. ¹¹ Compt. rend. soc. biol. 84.

regelmäßig viel größer als die des KCl, 6—7 $\frac{0}{100}$ NaCl gegen etwa 0,4 $\frac{0}{100}$ KCl, und die in verschiedenen Fällen wechselnde Relation zwischen Kalium und Natrium steht nach SALKOWSKI¹ wahrscheinlich in Beziehung zu der Ab- bzw. Anwesenheit von Fieber bei der Entstehung des Exsudates. Der Gehalt an Kalium ist nämlich hoch in den akuten und niedrig in den chronischen Fällen. Nach A. LANDAU und H. HALPERN² scheint auch ein gewisser Antagonismus zwischen Stickstoff und Chlornatrium zu bestehen, indem nämlich die höchsten Werte für den ersteren, den niedrigsten für das letztere entsprechen. Der Gehalt an Kalzium scheint regelmäßig niedriger als in dem entsprechenden Serum zu sein. Die Reaktion der Flüssigkeit beim Menschen hat CLOTH. MEIER³ gleich $pH = 7,40$ gefunden. Nach CAVAZZANI⁴, welcher besonders eingehend die Zerebrospinalflüssigkeit von Hunden studiert hat, ist die Alkaleszenz derselben bedeutend geringer als die des Blutes und von der letzteren unabhängig. Aus diesen und mehreren anderen Gründen zieht CAVAZZANI den Schluß, daß die Zerebrospinalflüssigkeit durch einen echten Sekretionsvorgang entsteht. Über die Sekretion der Zerebrospinalflüssigkeit und die Wirkung verschiedener Stoffe auf dieselbe haben W. E. DIXON und HALLIBURTON⁵ besondere Untersuchungen ausgeführt. Bezüglich der Frage, inwieweit bei der Bildung der Flüssigkeit Sekretions- und Filtrationsprozesse beteiligt sind, differieren auch hier die Ansichten recht bedeutend.

Die meisten Untersuchungen über die Zerebrospinalflüssigkeit gelten ihrer Beschaffenheit und Zusammensetzung in verschiedenen Krankheiten. Bezüglich dieser Verhältnisse wie des diagnostischen Wertes der Goldsol- und anderer Untersuchungsmethoden wird auf Handbücher der praktischen Medizin hingewiesen.

Eine große Anzahl von Untersuchungen über Zerebrospinalflüssigkeit beziehen sich auf die von Leichen erhaltene Flüssigkeit, und mit Rücksicht darauf ist daran zu erinnern, daß diese Flüssigkeit nach dem Tode rasch verändert wird und daß die erhaltenen Resultate demnach nicht ohne weiteres auf die Flüssigkeit während des Lebens übertragbar sind.

Hautblasenflüssigkeit. Der Inhalt der Brand- und Vesikatorblasen und der Blasen der Pemphigus chronicus ist im allgemeinen eine an festen Stoffen und Eiweiß (40—65 $\frac{0}{100}$) reiche Flüssigkeit. Besonders gilt dies oft von dem Inhalte der Vesikatorblasen. In der Flüssigkeit einer Brandblase fand K. MÖRNER⁶ 50,31 $\frac{0}{100}$ Eiweiß, darunter 13,59 $\frac{0}{100}$ Globulin und 0,11 $\frac{0}{100}$ Fibrin. Die Flüssigkeit enthielt eine Kupferoxyd reduzierende Substanz, aber kein Brenzkatechin. Die Flüssigkeit des Pemphigus soll alkalisch reagieren. Ein von LIEBLEIN⁷ untersuchtes, aseptisch aufgesammeltes Wundsekret war eine alkalisch reagierende Flüssigkeit von geringerem Eiweißgehalt als das Blutserum. Sie setzte nur selten Blutgerinnsel ab und enthielt nur anfangs oder als Vorläufer der Abszeßbildung Albumosen. Mit zunehmender Wundheilung änderte sich die Relation zwischen Globulin und Albumin, und schon am dritten Tage der Wundheilung betrug der Albumingehalt mindestens $\frac{9}{10}$ des gesamten Eiweißes.

Anasarkaflüssigkeit. Diese ist in der Regel sehr arm an festen Stoffen, rein serös, d. h. nicht fibrinogenhaltig, von dem spez. Gewichte 1,005—1,013. Der Gehalt an Eiweiß ist in den meisten Fällen geringer als 10 $\frac{0}{100}$, 1—8 $\frac{0}{100}$ (HOFFMANN), und ein Eiweißgehalt von weniger als 1 $\frac{0}{100}$ soll auf schwere Nierenaffektionen, meist mit amyloider Degeneration, hinweisen (HOFFMANN)⁸. Die Anasarkaflüssigkeit soll regelmäßig Harnstoff, 1—2 $\frac{0}{100}$, und auch Zucker enthalten.

Den eiweißarmen Transsudaten verwandt ist die Flüssigkeit der Echinokokkuszystensäcke, welche dünnflüssig, farblos und vom spez. Gewichte 1,005—1,015 ist. Die Menge der festen Stoffe ist 14—20 $\frac{0}{100}$. Die chemischen Bestandteile sind angeblich Zucker,

¹ JAFFÉ-Festschr. I. c. ² Bioch. Zeitschr. 9. ³ Bioch. Zeitschr. 10. ⁴ Vgl. MALYS Jahresb. 22, S. 346 und Zentralbl. f. Physiol. 15, S. 216. ⁵ Journ. of Physiol. 47. ⁶ Skand. Arch. f. Physiol. 5. ⁷ Habilit.-Schrift Prag 1902. Druck von H. Laupp, Tübingen. ⁸ Deutsch. Arch. f. klin. Med. 44.

der indessen fehlen kann, Glykogen, Inosit, Betain, Spuren von Harnstoff, Kreatin, Bernsteinsäure, Milchsäure und Salze, 8,3—9,7‰. Von Eiweiß finden sich nur Spuren, es sei denn, daß eine entzündliche Reizung stattgefunden hätte. In dem letztgenannten Falle hat man bis zu 7‰ Eiweiß gefunden.

Synovia und Sehnenscheidenflüssigkeit. Die Synovia ist wohl kein Transsudat; sie wird aber oft als Anhang zu den Transsudaten abgehandelt.

Die Synovia ist eine gegen Lackmus alkalische, klebrige, fadenziehende, gelbliche, von Zellkernen und Überbleibseln von zerfallenen Zellen getrübt, aber auch bisweilen klare Flüssigkeit. Sie enthält außer Eiweiß und Salzen auch eine Muzinsubstanz, das Synovia muzin (v. HOLST)¹. In pathologischer Synovia fand HAMMARSTEN eine muzinähnliche Substanz, die indessen kein Muzin war. Sie verhielt sich ähnlich wie ein Nukleoalbumin oder ein Nukleoprotein und gab beim Sieden mit Säure keine reduzierende Substanz. Auch SALKOWSKI² fand in pathologischer Synovia eine muzinähnliche Substanz, welche indessen weder Muzin noch Nukleoalbumin war. Er nannte diese Substanz „Synovin“.

Die Zusammensetzung der Synovia ist nicht konstant, sondern wechselt je nach Ruhe und Bewegung. Im letzteren Falle ist ihre Menge geringer und ihr Gehalt an dem muzinähnlichen Stoffe, an Eiweiß und Extraktivstoffen größer, während der Gehalt an Salzen vermindert ist. Dieses Verhalten wird aus den folgenden, von FRERICHS³ ausgeführten Analysen ersichtlich. Die Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile.

	I. Synovia eines im Stall gemästeten Ochsen	II. Synovia eines auf die Weide getriebenen Ochsen
Wasser	969,9	948,5
Feste Stoffe	30,1	51,5
Muzinähnlicher Stoff	2,4	5,6
Albumin und Extraktivstoffe	15,7	35,1
Fett	0,6	0,7
Salze	11,3	9,9

Die Synovia Neugeborener soll mit der von ruhenden Tieren übereinstimmen. Die Flüssigkeit der Bursae mucosae wie auch die der Sehnenscheiden soll in qualitativer Hinsicht der Synovia ähnlich sein.

III. Der Eiter.

Der Eiter ist eine gelbgraue oder gelbgrüne, rahmähnliche Masse von schwachem Geruch und einem faden, süßlichen Geschmack. Er besteht aus einer Flüssigkeit, dem *Eiterserum*, und den in ihr aufgeschwemmten festen Partikelchen, den *Eiterzellen*. Die Menge dieser Zellen schwankt so bedeutend, daß der Eiter das eine Mal dünnflüssig, das andere Mal dagegen so dick ist, daß kaum ein Tropfen Serum erhalten werden kann. Diesem Verhalten entsprechend schwankt auch das spez. Gewicht sehr, zwischen 1,020 und 1,040, ist aber gewöhnlich 1,031—1,033. Die Reaktion des frischen Eiters ist regelmäßig alkalisch, kann aber durch Zersetzung unter Bildung von freien Fettsäuren, Glycerinphosphorsäure und auch Milchsäure, neutral oder sauer werden.

Bei der chemischen Untersuchung des Eiters müssen das Eiterserum und die Eiterkörperchen gesondert analysiert werden.

Das Eiterserum. Der Eiter gerinnt weder spontan noch nach Zusatz von defibriniertem Blut. Die Flüssigkeit, in welcher die Eiterkörperchen aufgeschwemmt sind, ist also nicht mit dem Plasma, sondern eher mit dem Serum zu vergleichen. Das Eiterserum ist blaßgelb, gelblich-grün oder bräunlich-gelb und reagiert gegen Lackmus alkalisch. Es enthält hauptsächlich dieselben Bestandteile wie das Blutserum, daneben aber bisweilen, wenn nämlich der Eiter

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 43. ² HAMMARSTEN, MALYS Jahresb. 12; SALKOWSKI, VIRCHOWS Arch. 131. ³ WAGNERS Handwörterb. 3, Abt. 1, S. 463.

längere Zeit in dem Körper verweilt hat, ein wie es scheint durch Mazeration oder Autolyse der Eiterzellen aus der hyalinen Substanz derselben entstandenes Nukleoproteid, welches von Essigsäure gefällt und von überschüssiger Säure nur sehr schwer gelöst wird (Pyin älterer Autoren). Das Eiterserum enthält ferner, wenigstens in mehreren Fällen, auffallenderweise kein Fibrinferment. In den Analysen HOPPE-SEYLER¹ enthielt das Eiterserum in 1000 Teilen:

	I	II
Wasser	913,7	905,65
Feste Stoffe.	86,3	94,35
Eiweißstoffe	63,23	77,21
Lezithin	1,50	0,56
Fett	0,26	0,29
Cholesterin	0,53	0,87
Alkoholextraktstoffe	1,52	0,73
Wasserextraktstoffe	11,53	6,92
Anorganische Stoffe	7,73	7,77

Die Asche des Eiterserums hatte folgende Zusammensetzung, auf 1000 Teile Serum berechnet:

	I	II
NaCl	5,22	5,39
Na ₂ SO ₄	0,40	0,31
Na ₂ HPO ₄	0,98	0,46
Na ₂ CO ₃	0,49	1,13
Ca ₃ (PO ₄) ₂	0,49	0,31
Mg ₃ (PO ₄) ₂	0,19	0,12
PO ₄ (zu viel gefunden)		0,05

Die Eiterkörperchen betrachtet man als ausgewanderte Leukozyten, und ihre chemische Beschaffenheit ist damit auch in der Hauptsache angegeben. Als mehr zufällige Formelemente des Eiters sind Molekularkörnchen, Fettkügelchen und rote Blutkörperchen anzusehen.

Die Eiterzellen können von dem Serum durch Zentrifugieren oder Dekantation, direkt oder nach Verdünnung mit einer Lösung von Glaubersalz in Wasser (1 Vol. gesättigter Glaubersalzlösung und 9 Vol. Wasser), getrennt und dann mit derselben Lösung in analoger Weise wie die Blutkörperchen gewaschen werden.

Die Hauptbestandteile der Eiterkörperchen sind Eiweißstoffe, unter denen ein in Wasser unlösliches Nukleoproteid, welches mit Kochsalzlösung von 10% zu einer zähen, schleimigen Masse aufquillt, in größter Menge vorzukommen scheint. Diese Proteidsubstanz, welche auch in verdünntem Alkali sich löst, davon aber rasch verändert wird, nennt man die hyaline Substanz ROVIDAS und von ihr rührt die Eigenschaft des Eiters, von einer Kochsalzlösung in eine schleimähnliche Masse umgewandelt zu werden, her. Außer dieser Substanz, zu welcher das von F. STRADA² untersuchte Nukleoptoteid der Eiterzellen in naher Beziehung zu stehen scheint, hat man auch in den Eiterzellen gefunden: ein bei 48—49° C gerinnendes Globulin, ferner Serumglobulin (?), Serumalbumin, eine dem geronnenen Eiweiße nahestehende Substanz (MIESCHER) und endlich auch Pepton oder Albumose (HOFMEISTER)³. Auffallenderweise hat man in den Eiterzellen kein Nukleohiston oder Histon nachweisen können, trotzdem Histon in den Zellen der Lymphdrüsen vorkommt.

Außer dem Eiweiße sind in dem Protoplasma der Eiterzellen auch Lezithin, Cholesterin, Glukothionsäure, Purinbasen, Fett und Seifen gefunden worden. Als Zersetzungsprodukt einer protagonähnlichen Substanz (vgl. Kapitel 12) fand HOPPE-SEYLER im Eiter Zerebrin. KOSSEL und FREYTAG⁴ haben aus

¹ Med.-chem. Unters. S. 490. ² Bioch. Zeitschr. 16. ³ MIESCHER in HOPPE-SEYLER, Med.-chem. Unters. S. 441; CH. PONS, MALYS Jahresb. 35, S. 818; HOFMEISTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 4. ⁴ Ebenda 17, S. 452.

Eiter zwei andere, zu der Zerebringruppe (vgl. Kapitel 12) gehörende Stoffe, das Pyosin und das Pyogenin isoliert. Glykogen soll nach HOPPE-SEYLER¹ nur in der lebenden, kontraktile, weißen Blutzelle, nicht aber in den toten Eiterkörperchen vorkommen. Mehrere andere Forscher haben indessen auch im Eiter Glykogen gefunden.

Hinsichtlich des Vorkommens von Enzymen in den Eiterzellen ist es besonders bemerkenswert, daß man in denselben weder Thrombin noch Prothrombin gefunden hat, trotzdem diese Stoffe nach einer recht verbreiteten Ansicht aus den Leukozyten stammen und auch aus den Thymusleukozyten erhältlich sind. Von großem Interesse ist ferner das Vorkommen in den Eiterzellen, außer von Katalase und Peroxydase, von proteolytischem Enzym, welches nicht nur für die intrazelluläre Verdauung und den Gehalt der Eiterzellen an Albumose, sondern auch für die Lösung der Fibringerinnseln und pneumonischen Infiltrationen von großer Bedeutung ist (F. MÜLLER, O. SIMON)². Eine Lipase soll nach FRESINGER und MARIE auch in dem Eiter vorkommen können.

Die Mineralstoffe der Eiterkörperchen sind Kalium, Natrium, Kalzium, Magnesium und Eisen. Ein Teil des Alkalis findet sich als Chloride, der Rest, wie die Hauptmenge der übrigen Basen, als Phosphate.

Die quantitative Zusammensetzung der Eiterzellen war in den Analysen HOPPE-SEYLERs die unten folgende. Sämtliche Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile Trockensubstanz. Auch die Zahlen für die Mineralstoffe sind auf 1000 Teile Trockensubstanz berechnet.

	I		II	Mineralstoffe
Eiweißstoffe	137,62	} 685,85	673,69	NaCl 4,34
Nuklein	342,67			Ca ₃ (PO ₄) ₂ 2,05
Unlösliche Stoffe	205,66			Mg ₃ (PO ₄) ₂ 1,13
Lezithin	} 143,83		75,64	FePO ₄ 1,06
Fett			75,00	PO ₄ 9,16
Cholesterin	74,0		72,83	Na 0,68
Zerebrin	51,99		102,84	K Spuren (?)
Extraktivstoffe	44,33			

MIESCHER hat dagegen andere Zahlen für die Alkaliverbindungen gefunden. Er fand nämlich: Kaliumphosphat 12, Natriumphosphat 6,1, Erdphosphate und Eisenphosphat 4,2, Chlornatrium 1,4 und Phosphorsäure in organischer Verbindung 3,14—2,03^{0/00}.

In längere Zeit in Kongestionsabszessen stagniertem Eiter hat man Pepton (Albumose), Leuzin und Tyrosin, freie fette Säuren und flüchtige Fettsäuren, wie Ameisensäure, Buttersäure und Valeriansäure gefunden. Im Eiter sind ferner Harnstoff, Traubenzucker (bei Diabetes), Gallenfarbstoffe und Gallensäuren (bei katarrhalem Ikterus) gefunden worden.

Als mehr spezifische, aber nicht konstante Bestandteile des Eiters sind folgende Stoffe angegeben worden: Pyin, welches ein von Essigsäure fällbares Nukleoprotein zu sein scheint, und ferner Pyinsäure und Chlorrhodinsäure, welche jedoch als gar zu wenig studierte Stoffe hier nicht weiter abgehandelt werden können.

Man hat in mehreren Fällen eine blaue, seltener eine grüne Farbe des Eiters beobachtet. Dies rührt von der Gegenwart von Mikroorganismen (*Bacillus pyocyaneus*) her. Aus solchem Eiter haben FORDOS und LÜCKE teils einen kristallisierenden blauen Farbstoff, Pyozyanin, und teils einen gelben, Pyoxanthose, isoliert. Das in Chloroform lösliche Pyozyanin, welches mit Pikrinsäure, Chlorwasserstoffsäure, Goldchlorid u. a. kristallisierende Verbindungen gibt, hat nach F. WREDE und E. STRACK³ die Formel C₂₆H₂₄N₄O₂. Durch Einwirkung von Alkali wird es zersetzt und gibt einen neuen, nach Zusatz von Essigsäure auskristallisierenden gelben Stoff, welcher anscheinend die Formel C₁₃H₁₂N₂O und das halbe Molekulargewicht des Pyozyanins hat und deshalb Hemipyozyanin genannt wurde.

¹ HOPPE-SEYLER, *Physiol. Chem.* S. 790. ² FR. MÜLLER, *Verhandl. Nat. Gesellsch. zu Basel* 1901; O. SIMON, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* 70. ³ FORDOS, *Compt. Rend.* 51 u. 56; LÜCKE, *Arch. f. klin. Chir.* 3; WREDE und STRACK, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 140 u. 142.

Siebentes Kapitel.

Milz und endokrine Drüsen.

Wie bei der Besprechung der Lymphe erwähnt wurde, findet ein stetiger Austausch von Bestandteilen zwischen den Formelementen der Gewebe und der umgebenden Flüssigkeit, eine Aufnahme und eine Abgabe von Stoffen, statt. Die an Blut und Lymphe abgegebenen Stoffe sind teils Abfallsprodukte des Stoffwechsels in den Zellen, teils sind sie aber durch Synthesen oder in anderer Weise gebildete Stoffwechselprodukte, die noch wichtige Aufgaben in dem Organismus zu erfüllen haben. In das Blut übergegangen und mit diesem weitergeführt, können sie auf die Funktionen anderer Organe kräftig einwirken; und in dieser Weise kann zwischen den verschiedenen Organen eine chemische Korrelation derart stattfinden, daß ein Stoff, welcher ein spezifisches Produkt eines Organes, z. B. einer Drüse ist, auf die Funktionen eines anderen Organes erweckend oder regulierend wirken kann. Solchen, in bestimmten Organen gebildeten Substanzen, welche die Tätigkeit anderer Organe erwecken oder regulieren, hat STARLING den Gruppennamen Hormone (*ὄρμαω* = ich erwecke oder errege) gegeben.

Die Hormone werden besonders in den Drüsen ohne Ausführungsgang gebildet. Sie sind den spezifischen Sekretbestandteilen der anderen Drüsen analog, werden aber nicht nach außen entleert, sondern gehen direkt oder indirekt (durch die Lymphe) in das Blut über. Da sie also nicht nach außen, sondern nach innen abgegeben werden, nennt man diese Art von Sekretion eine innere; die Drüsen werden „endokrine Drüsen“ und die Sekretionsprodukte „Inkrete“ genannt. Nun ist es allerdings so, daß auch sekretorische Drüsen in gewöhnlichem Sinne, wie z. B. die Pankreasdrüse, Inkrete produzieren können; im allgemeinen bezeichnet man aber als „endokrine“ nur die Drüsen ohne Ausführungsgang.

Zu den endokrinen Drüsen im gewöhnlichen Sinne gehören, außer den im Kapitel 13 zu besprechenden Geschlechtsdrüsen, die Schilddrüse, die Nebenschilddrüsen, die Nebennieren, die Hypophyse und wahrscheinlich auch die Thymus. Ob die Milz auch zu den endokrinen Drüsen gerechnet werden kann, ist wohl zweifelhaft; da sie aber in naher Beziehung zu Blut und Lymphe steht, wird sie im Anschluß an die beiden vorigen Kapitel zusammen mit Thymus und den eigentlichen endokrinen Drüsen hier abgehandelt.

Die Milz. Die Milzpulpe kann nicht ganz von Blut befreit werden. Diejenige Masse, welche man von der Milzkapsel und dem Balkengewebe durch Auspressen trennen kann, und welche in gewöhnlichen Fällen das Material der chemischen Untersuchung dargestellt hat, ist auch ein Gemenge von Blut- und Milzbestandteilen. Aus diesem Grunde sind auch die Eiweißkörper der Milz nicht näher bekannt. Als einen wahren Milzbestandteil hat man jedoch in erster Linie ein von LEVENE und MANDEL isoliertes Nukleoproteid zu betrachten, welches bei

der Hydrolyse besonders viel (25%) Glutaminsäure liefert¹. Histon hat man in der Milz nicht direkt nachgewiesen; sein Vorkommen hat man aber aus dem Grunde anzunehmen, daß T. KRASNOSSELSKY² aus der Milz Histo-pepton als Sulfat isolieren konnte. Als gewissermaßen spezifische Milzbestandteile betrachtet man seit alters her eisenhaltige Albuminate und besonders eine, in der Siedehitze nicht gerinnende, von Essigsäure fällbare Proteinsubstanz, welche beim Einäschern viel Phosphorsäure und Eisenoxyd liefert. Diese Substanz, welche als ein Nukleoprotein bzw. ein Gemenge von solchen sich verhält, dürfte wohl in der Hauptsache mit den Nukleoproteiden identisch sein, welche spätere Forscher wie SATO und CAPEZZUOLI³ aus der Milz dargestellt haben. Diese Nukleoproteide, welche denaturierte Produkte sind, enthalten Eisen in wechselnder Menge und mehr oder weniger fest gebunden. Untersuchungen über die Nukleinsubstanzen der Milz sind in neuerer Zeit von J. HAGIHARA⁴ ausgeführt worden, haben aber zu keinen entscheidenden Resultaten geführt.

Die Milzpulpe reagiert in frischem Zustande alkalisch, wird aber bald sauer, was wenigstens zum Teil von der Entstehung freier Fleischmilchsäure, zum Teil auch vielleicht von Glycerinphosphorsäure herrührt. Außer diesen zwei Säuren sind in der Milz auch flüchtige Fettsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure und Buttersäure, ferner Bernsteinsäure, Neutralfette, Phosphatide, Cholesterin, Arginin, Spuren von Leuzin, Inosit (in der Ochsenmilz), Scyllit, ein dem Inosit isomerer Stoff (in der Milz der Plagiostomen), Glykogen (in der Hundemilz), Harnsäure, Purinbasen und Jekorin (siehe Kapitel 8, die Leber) gefunden worden. LEVENE hat in der Milz eine Glukothionsäure, d. h. eine der Chondroitinschwefelsäure in gewissen Hinsichten verwandte, mit ihr aber nicht identische Säure, welche mit Orzinsalzsäure eine prächtig violette Färbung gibt, nachgewiesen. Diese Glukothionsäure, deren einheitliche Natur noch nicht erwiesen worden ist, scheint eines weiteren Studiums bedürftig zu sein⁵.

In der Milz von Rind und Menschen hat R. BUROW⁶ drei Phosphatide gefunden, welche alle Eisen in organischer Bindung enthalten sollen. Unter diesen soll eines ein gesättigtes Diaminomonophosphatid und die zwei anderen ungesättigte Phosphatide sein. In Anbetracht der großen Schwierigkeiten, mit welchen die Reindarstellung der Phosphatide verknüpft ist, kann man aber über die Existenz dieser Phosphatide wie auch über die eines schwefelhaltigen Phosphatides, des Jekorins, das auch in der Milz vorkommen soll, nichts Sicheres aussagen.

Enzyme. In der Milz finden sich mehrere Enzyme, von denen besonders einige von Interesse sind. Zu diesen gehören das in der Milz von mehreren Tieren, nicht aber beim Menschen gefundene, harnsäurebildende Enzym, die Xanthinoxidase (BURIAN), welche die Oxypurine, Hypoxanthin und Xanthin, in Harnsäure überführt, und ferner die Desamidierungsenzyme Guanase und Adenase (SCHITTENHELM, JONES und PARTRIDGE, JONES und WINTERNITZ), von welchen das erstere das Guanin in Xanthin und das letztere das Adenin in Hypoxanthin überführt. Die Guanase kommt jedoch zwar in der Milz von Rind und Pferd, nicht aber (JONES) oder nur in geringer Menge (SCHITTENHELM) in der Schweinemilz vor⁷. Nukleasen verschiedener Art kommen ebenfalls vor, und außerdem enthält die Milz die von HEDIN (und ROWLAND) nachgewiesenen proteolytischen Enzyme, Lienasen genannt⁸. HEDIN hat drei solche Enzyme näher untersucht, nämlich eine α -Protease, die auf Milzsubstanz und Kasein bei $p_H = 8,8$ wirkt,

¹ Bioch. Zeitschr. 5. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 49. ³ SATO, Bioch. Zeitschr. 22, CAPEZZUOLI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 60. ⁴ Ebenda 135. ⁵ LEVENE ebenda 37 und mit MANDEL 45 u. 47; vgl. auch MANDEL und NEUBERG, Bioch. Zeitschr. 13; LEVENE ebenda 16; NEUBERG ebenda 16; LEVENE und JACOBS, Journ. of experim. Medic. 10. ⁶ Bioch. Zeitschr. 25. ⁷ Über die hierher gehörige Literatur vgl. man Kapitel 15. ⁸ HEDIN und ROWLAND, Zeitschr. f. physiol. Chem. 32; HEDIN, Journ. of Physiol. 30; HAMMARSTEN-Festschr. 1906 und Journ. of biol. Chem. 54.

eine β -Protease, deren Optimum bei etwa $p_H = 5,4$ liegt und Erepsin, welches nicht auf Kasein, aber auf Wittepepton bei $p_H = 7,5-8,5$ wirkt. Diese Enzyme scheinen in naher Beziehung zu den in den Leukozyten vorkommenden zu stehen. Sie wirken nicht nur autolytisch auf die Eiweißkörper der Milz, sondern auch lösend auf Fibrin und koaguliertes Blutserum. Die Milz, jedenfalls die Schweinemilz, enthält außerdem nach TANAKA¹ Diastase, Invertin, Lipase, Urease und Trypsin.

Zu erwähnen sind ferner unter den Bestandteilen der Milz die von H. NASSE näher studierten eisenreichen Ablagerungen, welche angeblich aus einer Umwandlung der roten Blutkörperchen hervorgehen und aus eisenreichen Körnchen oder Konglomeraten von solchen bestehen. Diese Ablagerungen kommen nicht in gleicher Menge in der Milz aller Tierarten vor; besonders reichlich finden sie sich in der Milz der Pferde. Die von NASSE² analysierten Körner (aus Pferdemilz) enthielten 840—630 $\frac{0}{100}$ organische und 160—370 $\frac{0}{100}$ anorganische Substanz. Diese letztere bestand aus 566—726 $\frac{0}{100}$ Fe₂O₃, 205—388 $\frac{0}{100}$ P₂O₅ und 57 $\frac{0}{100}$ Erden. Die organische Substanz bestand hauptsächlich aus Eiweiß (660—800 $\frac{0}{100}$), Nuklein 52 $\frac{0}{100}$ als Maximum), einem gelben Farbstoffe, Extraktivstoffen, Fett, Cholesterin und Lezithin.

Hinsichtlich der Mineralbestandteile ist zu bemerken, daß die Menge des Eisens bei neugeborenen und jungen Tieren klein (LAPICQUE, KRÜGER und PÉRNOU), bei erwachsenen größer und bei alten Tieren bisweilen sehr bedeutend ist. So fand H. NASSE in der trockenen Milzpulpe alter Pferde nahe an 50 $\frac{0}{100}$ Eisen. GUILLEMONAT und LAPICQUE³ fanden beim Menschen keinen regelmäßigen Zuwachs mit dem Alter und sie fanden in den meisten Fällen 0,17—0,39 $\frac{0}{100}$ (mit Abzug des Bluteisens), auf frische Substanz berechnet. Ein ungewöhnlich hoher Eisengehalt hängt nicht vom Alter ab, sondern ist ein Residuum chronischer Krankheiten. MAGNUS LEVY fand in der frischen Menschenmilz 0,72 $\frac{0}{100}$ Eisen.

Zusammensetzung. Die Menschenmilz enthielt in den Analysen von MAGNUS-LEVY 784,7 Wasser, 215,3 Trockensubstanz, 27,7 Fett und 27,9 Stickstoff in 1000 Teilen des frischen Organs. In der Hundemilz fand CORPER⁴ 750 bis 770 $\frac{0}{100}$ Wasser und 120—150 $\frac{0}{100}$ ätherlösliche Stoffe, von denen etwa $\frac{1}{4}$ aus Cholesterin und $\frac{3}{4}$ aus Lezithin bestanden. Als Purinbasen wurden 1,1 $\frac{0}{100}$ Guanin, 0,6 $\frac{0}{100}$ Adenin, 0,15 $\frac{0}{100}$ Hypoxanthin und 0,04 $\frac{0}{100}$ Xanthin gefunden.

Bezüglich der in der Milz verlaufenden pathologischen Prozesse ist besonders an die reichliche Neubildung von Leukozyten bei der Leukämie und das Auftreten der Amyloidsubstanz (vgl. S. 130) zu erinnern.

Die physiologischen Funktionen der Milz sind, außer ihrer Bedeutung für die Neubildung von Erythrozyten und Myelozyten im Embryonalleben und von Lymphozyten im postembryonalen Leben, nur wenig bekannt. Die Milz ist kein für das Leben ganz notwendiges Organ, denn ihre Exstirpation kann gut ertragen werden. Wird einem entmilzten Tiere mit der Nahrung genügend Eisen zugeführt, so steigt die Neubildung von roten Blutkörperchen schnell an, wahrscheinlich durch eine gesteigerte Tätigkeit des Knochenmarks. Die Milz ist auch ein Organ, in welchem rote Blutkörperchen, namentlich unter besonderen pathologischen Verhältnissen reichlich zugrunde gehen, wodurch die Milz auch in Beziehung zu der Leber und der Gallenbildung steht. Abgesehen davon, daß sie der Leber Material zur Gallenfarbstoffbildung zuführt, dürfte sie auch nach Z. ERNST und B. SZAPPANYOS⁵ ein Organ für die Neubildung von Gallenfarbstoff aus Blutfarbstoff sein. Auch in anderer Weise scheint sie in Beziehung zu der Leber zu stehen, indem nämlich nach ASHER und Mitarbeitern⁶ ein Milzwasserextrakt

¹ T. TANAKA, Bioch. Zeitschr. 37. ² MALYS Jahresb. 19, S. 315. ³ LAPICQUE, MALYS Jahresb. 20; L. und GUILLEMONAT, Compt. rend. soc. biol. 48 und Arch. de Physiol. (5) 8; KRÜGER und PÉRNOU, Zeitschr. f. Biol. 27; NASSE, zit. nach HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. S. 720. ⁴ MAGNUS-LEVY, Bioch. Zeitschr. 24; H. J. CORPER, Journ. of biol. Chem. 11. ⁵ Klin. Wochenschr. 1. ⁶ MALYS Jahresber. 45 und Bioch. Zeitschr. 72 u. 151.

die hämolytische Fähigkeit des Leberextraktes wesentlich erhöhen und die Azetonbildung in der Leber in Perfusionsversuchen steigern soll. Früher nahm man auch eine Beziehung der Milz zu der Verdauung, nämlich zu der Trypsinbildung im Pankreas, an; aber diese Ansicht ist nicht hinreichend begründet. Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, daß die Milz eine Bedeutung für die Ausnutzung der Nahrung hat, denn nach RICHET¹ sollen milzlose Hunde einen größeren Nahrungsbedarf als normale Tiere haben.

Milz und Eisenstoffwechsel. Nach ASHER² und seinen Mitarbeitern GROSSENBACHER, ZIMMERMANN und H. VOGEL soll die Milz ein besonderes Organ des Eisenstoffwechsels sein, indem bei entmilzten Hunden die Eisenausscheidung wesentlich größer als bei Hunden mit Milz ist. Ähnliches hat R. BAYER an einem splenektomierten Menschen beobachtet, und die Milz dürfte also wie es scheint die Aufgabe haben, das Eisen, welches im Stoffwechsel, auch im Hungerstoffwechsel, frei wird, dem Organismus zu erhalten. Das Vorkommen der oben genannten eisenreichen Ablagerungen steht auch vielleicht im Zusammenhang mit dem Zerfall von Erythrozyten in der Milz und der Fähigkeit dieses Organes, das Eisen zurückzuhalten.

Beziehung zur Harnsäurebildung. Eine Vermehrung der ausgeschiedenen Harnsäuremenge kommt nach der einstimmigen Erfahrung vieler Forscher oft bei der lienalen Leukämie vor, während umgekehrt eine Verminderung der Harnsäure im Harne unter dem Einflusse großer Dosen des Milzabschwellung bewirkenden Chinins stattfinden soll. Man hat hierin einen Wahrscheinlichkeitsbeweis für eine nähere Beziehung der Milz zu der Harnsäurebildung sehen wollen. Diese Beziehung ist von HORBACZEWSKI näher studiert worden. Er fand, daß, wenn man Milzpulpe und Blut von Kälbern bei einer bestimmten Versuchsanordnung bei Bluttemperatur und Gegenwart von Luft aufeinander einwirken läßt, erhebliche Mengen von Harnsäure gebildet werden, und er hat ferner gezeigt, daß diese Harnsäure aus dem Nuklein der Milz stammt. Diese Verhältnisse sind durch die oben erwähnten Untersuchungen von BURIAN, SCHITTENHELM und JONES u. a. über die enzymatische Harnsäurebildung und Desamidierung der Purinstoffe aufgeklärt worden, und eine Beziehung der Milz zur Harnsäurebildung ist also unzweifelhaft. Daß aber die Milz vor anderen Organen eine besondere Beziehung zu der Harnsäurebildung zeigt, soll damit nicht gesagt sein (vgl. Kapitel 15).

Wie die Leber hat auch die Milz die Fähigkeit, fremde Stoffe, Metalle und Metalloide, zurückzuhalten.

Nach ASHER³ und Mitarbeitern soll in einigen Hinsichten ein gewisser Antagonismus derart zwischen Milz und Thyreoidea bestehen, daß die erstgenannte Drüse eine hemmende Wirkung auf die letztere ausübt. So soll nach Milzexstirpation eine vermehrte Bildung von Blutkörperchen und Hämoglobin dadurch zustande kommen, daß die hemmende Wirkung der Milz auf die Thyreoidea wegfällt, wodurch die stimulierende Wirkung der letzteren auf das Knochenmark gesteigert wird. Diese Hemmung soll sich auch in der Weise kundgeben, daß nach Splenektomie die reizende Wirkung des Sauerstoffmangels auf Thyreoidea noch stärker als unter normalen Verhältnissen zur Geltung kommt. Dieser Antagonismus ist indessen nicht allgemein anerkannt worden. Ob und in welchem Umfang die Milz auf die Größe des Eiweißumsatzes und des Gaswechsels einwirkt, scheint noch unklar zu sein.

Die Thymus. Die Zellen dieser Drüse sind sehr reich an Nukleinstoffen und verhältnismäßig arm an gewöhnlichem Eiweiß, dessen Natur übrigens noch nicht näher studiert ist. Das Hauptinteresse knüpft sich wesentlich an die Nukleinstoffen an. Aus dem Wasserextrakte der Drüse haben zuerst KOSSEL und LILLENFELD durch Ausfällen mit Essigsäure und weiteres Reinigen eine Protein-substanz, das allgemein bekannte Nukleohiston, dargestellt. Außer diesem

¹ Journ. d. Physiol. et d. Pathol. générale 15 und Compt. Rend. 176. ² L. ASHER und GROSSENBACHER, Zentralbl. f. Physiol. 22, S. 375 und Bioch. Zeitschr. 17; R. ZIMMERMANN ebenda; R. BAYER, Bioch. Zentralbl. 9, S. 815. ³ Bioch. Zeitschr. 87, 93, 97.

Nukleohiston scheint die Thymus ein anderes Nukleoproteid zu enthalten, welches viel ärmer an Phosphor (nur gegen 1%) ist und als nächste Spaltungsprodukte ein Nuklein und Eiweiß anderer Art liefern soll. Sowohl über das Nukleoproteid wie das Nukleohiston liegen, außer von KOSSEL und LILIENFELD, auch von BANG, MALENGREAU, HUISKAMP und GOUBAN¹ mehr oder weniger eingehende Untersuchungen vor, deren Resultate nicht miteinander zu vereinbaren sind und die es sehr wahrscheinlich machen, daß es hier um Gemenge von verschiedenen Substanzen sich handelt.

Diese Vermutung ist durch spätere Untersuchungen von STEUDEL² gestützt worden. Nach ihm soll nämlich, bei der Ausfällung des „Nukleohistons“ aus dem Wassereextrakte der Thymusdrüse mit Essigsäure, die Nukleinsäure eine Reihe von basischen Eiweißstoffen in wechselnden Mengen mit niederreißen, und die Zusammensetzung dieser Eiweißkörper soll in hohem Grade von enzymatischen Vorgängen in dem Wassereextrakte abhängig sein. Nach STEUDEL enthält das Nukleohiston jedenfalls allen Phosphor in der Form von echter Nukleinsäure (Thymonukleinsäure), und das Histon soll mit Chlorwasserstoffsäure von 0,8% nur unvollständig extrahierbar sein. Die Frage von der Natur der Nukleinsubstanzen der Thymus ist fortwährend einer eingehenden Prüfung bedürftig.

Das Nukleohiston sollte nach KOSSEL und LILIENFELD durch Einwirkung von verdünnter Chlorwasserstoffsäure in Histon und Leukonuklein gespalten werden. Das Leukonuklein würde ein echtes Nuklein sein. Nach BANG und MALENGREAU, welch letzterer das eigentliche Nukleohiston B-Nuklealbumin nennt, soll das Nukleohiston dagegen sich glatt in Nukleinsäure und Histon (ohne anderes Eiweiß) aufspalten, weshalb BANG es nicht als ein Nukleoproteid, sondern als nukleinsaures Histon betrachtet. Die Salze des Nukleohistons, namentlich die Kalziumsalze, sind zuerst von HUISKAMP näher studiert worden. Für das Kalziumsalz fand BANG die Zusammensetzung C 43,69, H 5,60, N 16,87, S 0,47, P 5,23, Ca 1,71%. Bei der Elektrolyse einer Lösung von Nukleohistonnatrium in Wasser fand HUISKAMP, daß das Nukleohiston bis auf Spuren an der Anode sich ansammelt und daß die Natriumverbindung in der Lösung also ionisiert ist.

Das Nukleoproteid (mit nur gegen 1% Phosphor) wird von HUISKAMP einfach als Nukleoproteid und von MALENGREAU als A-Nuklealbumin bezeichnet. Nach dem letztgenannten liefert es als Spaltungsprodukte Nuklein und Histon, nach BANG dagegen Nuklein und Albuminat. Nach GOUBAN soll das „Nukleohiston“ ein Gemenge von drei Stoffen sein. Es enthält nach ihm ein Nukleoproteid, welches kein Histon liefert, und zwei Nukleohistone, welche (als ein Gemenge) das Kalknukleohiston von HUISKAMP darstellen. Betreffend das Vorkommen von histopeptonähnlichen Substanzen in der Thymus vgl. man S. 85.

Bezüglich der von den genannten Forschern zur Isolierung der fraglichen Stoffe eingeschlagenen Methoden muß auf die Originalaufsätze hingewiesen werden.

Im Anschluß an das sog. Nukleohiston dürfte auch an die von anderen Forschern als Gewebefibrinogen und Zellfibrinogen bezeichneten, zu der Blutgerinnung in nahe Beziehung gesetzten Proteide zu erinnern sein, die zum Teil Nukleoproteide und zum Teil wohl auch Nukleohiston sein dürften. Zu derselben Gruppe gehören auch die von ALEX. SCHMIDT als wichtige Zellbestandteile beschriebenen Stoffe Zytoglobin und Präglobulin, von denen das Zytoglobin wohl als die in Wasser lösliche Alkaliverbindung des Präglobulins anzusehen ist. Den nach vollständiger Erschöpfung mit Alkohol, Wasser und Kochsalzlösung zurückbleibenden Rest der Zellen nannte ALEX. SCHMIDT Zytin.

¹ LILIENFELD, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18; KOSSEL ebenda 30 u. 31; BANG ebenda 30 u. 31; ferner Arch. f. Math. og Naturvidenskab. 25, Kristiania 1902 und HOFMEISTERS Beiträge 1 u. 4; MALENGREAU, La Cellule 17 u. 19; HUISKAMP, Zeitschr. f. physiol. Chem. 32, 34 u. 39; F. GOUBAN, Bioch. Zentralbl. 9, S. 803. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 87 u. 90.

Übrige Bestandteile. Außer den nun genannten und den gewöhnlichen, zu der Bindsstoffgruppe gehörenden Stoffen hat man in der Thymus kleine Mengen Fett, Phosphatide, Leuzin, Bernsteinsäure, Milchsäure, Inosit, Zucker und Spuren von Jodothyryl gefunden. Arsen kommt nach GAUTIER¹ in sehr kleiner Menge vor und dürfte wohl hier wie in anderen Organen in Beziehung zu den Nucleinsubstanzen stehen. Aus dem Reichtum an Nucleinstoffen erklärt sich der große Gehalt an Purinbasen, hauptsächlich Adenin, dessen Menge nach KOSSEL und SCHINDLER² 1,79‰ in der frischen Drüse oder 19,19‰ in der Trockensubstanz beträgt, und Guanin. Desselben Ursprunges ist wohl auch das von KUTSCHER als Produkt der Selbstverdauung der Drüse, neben Lysin und Ammoniak, erhaltene Thymin (und Urazil?).

Enzyme. Unter den Enzymen ist außer Arginase, Guanase, Adenase und den von G. WIDMARK³ studierten, den entsprechenden Enzymen der Milz sehr ähnlichen drei proteolytischen Enzymen, zu nennen ein von JONES⁴ näher studiertes Enzym bzw. Enzymgemenge, welches wie die Nucleasen die Nucleoproteide unter Abspaltung von Phosphorsäure und Purinbasen zersetzt. Dieses Enzym wirkt im Gegensatz zu dem Trypsin am besten in saurer Flüssigkeit und wird leicht von Alkalien bei Körpertemperatur zerlegt. Die Thymus enthält auch angeblich Urease, Esterase, Lezithase und Katalase. Unter den Mineralstoffen der Drüse scheinen Kalium und Phosphorsäure vorherrschend zu sein. LILIENFELD fand unter den alkohollöslichen Stoffen KH_2PO_4 .

Zusammensetzung. Die Thymus, deren durchschnittliches Gewicht bei jungen Männern im Alter von 19—34 Jahren nach den Bestimmungen von E. ZUNZ⁵ 16,18 g war, enthielt nach demselben Forscher in der frischen Drüse 119,1‰ ätherlösliche Stoffe, 180 andere feste Stoffe und durchschnittlich rund 700 Wasser. In der Drüse eines 14 Tage alten Kindes fand OEDTMANN⁶ 807,06‰ Wasser, 192,74‰ organische und 0,2‰ anorganische Stoffe.

Die quantitative Zusammensetzung der Lymphozyten aus der Thymus vom Kalbe ist nach LILIENFELDS Analyse folgende. Die Zahlen sind auf 1000 Teile Trockensubstanz berechnet.

Eiweißstoffe	17,7
Leukonuclein	687,9
Histon	86,7
Lezithin	75,1
Fette	40,2
Cholesterin	44,0
Glykogen	8,0

Die Trockensubstanz der Lymphozyten betrug im Durchschnitt 114,9‰.

Bemerkenswert ist es, daß nach den Analysen von BANG⁷ die Thymus etwa ebensoviel Nucleoprotein, aber etwa fünfmal soviel Nucleinsäurehiston wie die Lymphdrüsen enthält — in beiden Fällen auf dieselbe Menge Trockensubstanz berechnet.

Funktionen der Thymus. Als Neubildungsorgan für Lymphozyten gehört die Thymus zu den lymphoiden Organen; auf der anderen Seite dürfte man sie aber wahrscheinlich auch zu den endokrinen Drüsen rechnen können. Die mit der Pubertätsperiode beginnende Altersinvolution der Drüse spricht dafür, daß sie von Bedeutung für die Entwicklung des jugendlichen Organismus ist. Diese Bedeutung äußert sich als ein Einfluß auf das Wachstum, namentlich der Knochen. Nach der Thymektomie bei Hunden bleiben die Tiere, den Kontrolltieren gegenüber, im Wachstum zurück; die Verkalkung der Knochen ist mangelhaft, die Epiphysen der Röhrenknochen verdicken sich, Verbiegungen der

¹ Compt. Rend. 129. ² SCHINDLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 13; KUTSCHER ebenda 34. ³ Ebenda 135. ⁴ Ebenda 41. ⁵ Compt. rend. soc. biol. 82. ⁶ Zit. nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl., S. 732. ⁷ l. c. Arch. f. Math. usw.

Extremitäten treten auf, die Skelettmuskulatur wird atrophisch und es können allgemeine Störungen der Ernährung auftreten. Hierbei kann angeblich auch eine Hypertrophie anderer Drüsen, wie der Schilddrüse, des Nebennierenmarkes und der Milz auftreten. Nach ASHER und Mitarbeitern sollen auch bezüglich des respiratorischen Gaswechsels Beziehungen zwischen Thymus und Thyreoidea bestehen.

Eine Beziehung der Thymus zu den Geschlechtsorganen wird auch dadurch wahrscheinlich, daß die Drüse mit auftretender Pubertät zurückgeht und umgekehrt nach Kastration zuwächst. Nach Thymektomie ist auch bei Säugetieren eine Hemmung der Spermatogenese und der Ovulation beobachtet worden. Mehrere Beobachtungen machen es auch wahrscheinlich, daß die Thymus bei Infektionskrankheiten eine giftbindende Wirkung ausübt.

Die Schilddrüse. Die Natur der verschiedenen, in der Schilddrüse vorkommenden Proteinsubstanzen ist allerdings noch nicht hinreichend aufgeklärt worden; gegenwärtig kennt man aber, hauptsächlich durch die Untersuchungen von OSWALD, wenigstens zwei Stoffe, welche Bestandteile des sog. Sekretes der Drüse, des Kolloides, sind. Der eine, das Jodthyreoglobulin, verhält sich wie ein Globulin; der andere ist ein Nukleoproteid (vgl. auch GOURLAY)¹. Das in der Drüse vorkommende Jod, insofern als es überhaupt an Proteinstoffen gebunden ist, kommt ausschließlich in dem ersteren vor, während dagegen das von GAUTIER und BERTRAND² als normaler Bestandteil nachgewiesene Arsen in Beziehung zu den Nukleinsubstanzen zu stehen scheint.

Nach OSWALD kommt das Jodthyreoglobulin nur in solchen Drüsen, welche Kolloid führen, vor, während die kolloidfreien Drüsen, die parenchymatösen Kröpfe und die Drüsen Neugeborener, jodfreies Thyreoglobulin enthalten. Das Thyreoglobulin jodiert sich nach ihm erst beim Austritt aus den Follikelzellen zu Jodthyreoglobulin. Außer den nun genannten Stoffen hat man aus der Thyreoidea Thyroxin, Leuzin, Xanthin, Hypoxanthin, Cholin, Jodothyrin, Milchsäure, Bernsteinsäure und Enzyme, wie Lipase und Katalase, gewinnen können.

Zusammensetzung. Bei denselben jungen Männern, deren Thymusdrüsen er analysiert hatte, fand ZUNZ³ in den Schilddrüsen durchschnittlich 247,6⁰/₁₀₀ feste Stoffe und 752,4⁰/₁₀₀ Wasser. MAGNUS-LEVY⁴ fand in den Schilddrüsen von Menschen 757⁰/₁₀₀ Wasser, 243 Trockensubstanz, 43,8 Fett, 26,8 Stickstoff und 0,058⁰/₁₀₀ Eisen.

Bei „Struma cystica“ fand HOPPE-SEYLER in den kleinen Drüsenräumen fast kein Eiweiß, sondern vorzugsweise Muzin; in den größeren dagegen fand er viel Eiweiß, 70 bis 80⁰/₁₀₀⁵. In solchen Zysten kommt regelmäßig Cholesterin vor, bisweilen in so großer Menge, daß der gesamte Inhalt einen dünnen Brei von Cholesterintäfelchen darstellt. Auch Kristalle von Kalziumoxalat kommen nicht selten vor. Der Inhalt der Strumazysten hat bisweilen eine von zersetztem Blutfarbstoff, Methämoglobin (und Hämatin?), herrührende braune Farbe. Auch Gallenfarbstoffe sind in solchen Zysten gefunden worden. (Bezüglich des Paralbumins und des Kolloids, welche man auch bei Struma cystica und Kolloidentartung gefunden haben soll, vgl. Kapitel 13.)

Der Gehalt der Schilddrüsen an Jod ist sowohl bei verschiedenen Personen wie in verschiedenen Gegenden ein sehr wechselnder und er ist auch von der Nahrung abhängig. ZUNZ fand für die frische Drüse pro 1 g Substanz Schwankungen zwischen 0,11—1,21 mg, meistens 0,46 à 0,84 mg; es bestand aber keine bestimmte Relation zwischen dem Gewichte und dem Jodgehalte der Drüse. JOLIN hat eine große Anzahl von Schilddrüsen gesunder und kranker Personen (in Schweden) auf ihren Jodgehalt untersucht. Bei 28 Kindern in dem

¹ GOURLAY, Journ. of Physiol. 16; OSWALD, Zeitschr. f. Physiol. Chem. 32 und Bioch. Zentralbl. 1, S. 249; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 60. ² GAUTIER, Compt. Rend. 129. Vgl. ferner ebenda 130, 131, 134, 135; BERTRAND ebenda 134, 135. ³ Compt. rend. soc. biol. 82. ⁴ Bioch. Zeitschr. 24. ⁵ Physiol. Chem. S. 721.

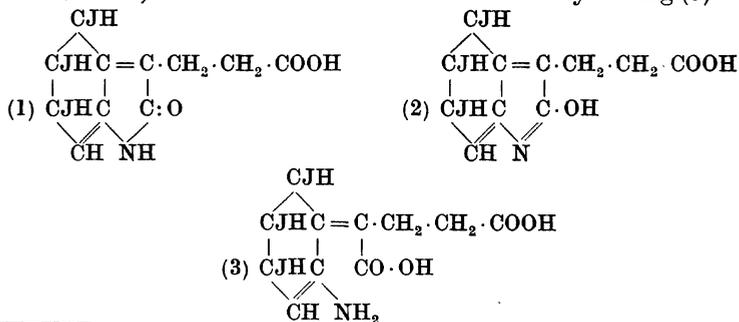
Alter von 1—10 Jahren fand er in den Drüsen als Mittel 0,28‰ Jod. In 108 normalen Drüsen von mehr als 10 Jahre alten oder von erwachsenen Personen schwankte der Jodgehalt allerdings, als Mittel betrug er aber 1,56‰. In Drüsen von mit Jodpräparaten behandelten Leuten (34 Fälle) war der Jodgehalt 2,56‰. Den Gehalt der normalen Schilddrüsen an Kieselsäure, auf Trockensubstanz berechnet, fand H. SCHULZ¹ als Mittel gleich 0,084‰. In Kröpfen aus Greifswald und Zürich fand er bzw. 0,175 und 0,434‰. Für eine Beziehung zwischen dem Kieselsäuregehalte des Trinkwassers und dem Auftreten der Strumen finden sich jedoch keine Anhaltspunkte.

Unter den Bestandteilen der Thyreoidea sind namentlich diejenigen von besonderem Interesse, die man in mehr oder weniger nahe Beziehung zu den Funktionen der Drüse gesetzt hat. Diese Substanzen sind das Jodthyreoalbumin, das Jodothyryn und das Thyroxin.

Jodthyreoglobulin erhielt OSWALD aus dem Wasserauszuge der Drüse durch Halbsättigung mit Ammoniumsulfat. Es hat die Eigenschaften der Globuline und, abgesehen von dem Jodgehalte, etwa dieselbe Zusammensetzung wie die Eiweißstoffe überhaupt. Der Gehalt an Jod ist schwankend, 0,46‰ beim Schwein, 0,86 beim Ochsen und 0,34 beim Menschen. In dem Jodthyreoglobulin vom Ochsen fand A. NÜRENBERG² 0,59—0,86‰ Jod und 1,83—2,0‰ Schwefel. Bei jungen Tieren, welche kein Jod in der Drüse haben, ist das Thyreoglobulin jodfrei. Das Thyreoglobulin geht unter Jodaufnahme in Jodthyreoglobulin über. Durch Zufuhr von Jodsalzen kann man beim lebenden Tiere den Jodgehalt des Thyreoglobulins erhöhen und damit auch dessen physiologische Tätigkeit steigern (OSWALD). F. BLUM und R. GRÜTZNER³, welche eine Methode zur Trennung und gesonderten Bestimmung des Jods in Eiweißverbindungen und in ionisierter Form ausgearbeitet haben, betrachten diese Umwandlung von anorganisch gebundenem Jod in organisch (als Jodeiweiß) gebundenes, als einen für die Schilddrüse spezifischen Prozeß.

Jodothyryn wurde von E. BAUMANN, welcher als erster den Jodgehalt der Schilddrüse gefunden und, namentlich zusammen mit ROOS⁴, die Bedeutung desselben für die physiologische Wirksamkeit der Drüse studiert hat, als die einzig wirksame Substanz betrachtet. Das Jodothyryn erhielt BAUMANN nach dem Sieden der Drüsenmasse mit verdünnter Schwefelsäure als eine amorphe, braune, in Wasser fast unlösliche Masse, die in Alkalien leicht löslich ist und durch Säurezusatz wieder gefällt wird. Das Jodothyryn, welches offenbar keine einheitliche Substanz ist, hat einen wechselnden Jodgehalt und ist kein Eiweißkörper. Nach v. FÜRTH und C. SCHWARZ ist es wahrscheinlich ein durch die Säurewirkung entstandenes melanoidinartiges Umwandlungsprodukt des jodierten Drüseneiweißes.

Thyroxin, $C_{11}H_{10}NJ_3O_3$ oder $C_{11}H_{12}NJ_3O_4 =$ Trijod-trihydro-oxy- β -indolpropionsäure, kann teils als Keto-(1), teils als Enolform (2) und teils, nach Aufnahme von Wasser, als zweibasische Säure mit offenem Pyrrolring (3) vorkommen.



¹ ZUNZ l. c.; S. JOLIN, HAMMARSTEN-Festschr. 1906; H. SCHULZ, Bioch. Zeitschr. 46. ² Bioch. Zeitschr. 16. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 85, 91, 92, 110. ⁴ Vgl. BAUMANN und ROOS ebenda 21 u. 22; BAUMANN, Münch. med. Wochenschr. 1896; mit GOLDMANN ebenda; ROOS ebenda; O. v. FÜRTH und C. SCHWARZ, PFLÜGERS Arch. 124.

In der dritten Form soll es in der Drüse vorkommen. Das Thyroxin ist zuerst von E. C. KENDALL aus der Schilddrüse isoliert und dann von ihm und A. E. OSTERBERG¹ eingehend studiert worden.

Eigenschaften. Das Thyroxin, welches 65,1% Jod enthält, ist eine kristallisierende, geruch- und geschmacklose Substanz, dessen Schmelzpunkt (für die Ketoform) gegen 250° liegt. Es ist unlöslich in Wasser und den gewöhnlichen organischen Lösungsmitteln, löst sich aber in Alkohol bei Gegenwart von Mineralsäuren oder Alkali. Es ist unlöslich in wässriger Lösung von allen Säuren, löst sich aber in Alkalihydraten oder Ammoniak. In Karbonatlösungen ist es nur sehr wenig löslich. Es bildet Salze mit verschiedenen Metallen und gibt auch mehrere andere Verbindungen oder Derivate. Auf Grund seiner basischen Eigenschaften gibt es auch Verbindungen mit Mineralsäuren.

Bezüglich der sehr unständlichen Darstellungsmethode wird auf die Originalabhandlungen hingewiesen.

Folgen der Exstirpation der Drüse. Die vollständige Exstirpation wie auch die pathologische Verödung der Schilddrüse kann bei verschiedenen Tierarten wesentlich verschiedene Wirkungen zur Folge haben, was, wie zahlreiche Forscher, namentlich GLEY, VASSALE und GENERALI² gezeigt haben, vor allem davon abhängt, ob die von SANDSTRÖM³ entdeckten Glandulae parathyroideae (Epithelkörper) mit entfernt worden sind oder nicht. Bei Hunden, bei welchen die Nebenschilddrüsen infolge ihrer Lage leicht mitextirpiert werden, stellen sich nach der totalen Exstirpation leicht Störungen von seiten des Nerven- und Muskelsystems, wie Zittern und Krämpfe ein, und der Tod erfolgt meistens innerhalb kurzer Zeit, am öftesten während eines Krampfanfalles. Werden aber bei ihnen die Nebenschilddrüsen geschont, so bleibt die Tetanie aus, und es treten nur Störungen des Stoffwechsels auf. Bei Pflanzenfressern (Kaninchen), bei welchen infolge der anatomischen Verhältnisse die Parathyroidealdrüsen nur selten mitextirpiert wurden, fehlte regelmäßig die Tetanie, und die Stoffwechselstörungen traten in den Vordergrund. Es ist deshalb notwendig, zwischen den Wirkungen der Epithelkörper und der Schilddrüse zu unterscheiden; und wenn auch die Beziehungen dieser zwei Drüsenarten zueinander noch nicht vollständig aufgeklärt sind, dürfte man wohl kaum fehlgehen, wenn man die Tetanie von der Entfernung der Epithelkörper und die Wachstums- und Ernährungsstörungen von dem Wegfallen der Funktionen der Thyreoidea herleitet.

Ursachen der Tetanie. Bei dem nach Parathyroidektomie auftretenden Tetanus haben viele Forscher eine vermehrte Ausscheidung von Kalzium, Stickstoff und Ammoniak beobachtet, und man hat die Hypothese aufgestellt, daß die Tetanie von einer durch Kalkmangel bedingten zu starken Reizbarkeit des Nervensystems herrührt. Es gibt allerdings Forscher, die einen verminderten Kalkgehalt des fraglichen Organsystemes nicht finden konnten; auf der anderen Seite hat aber eine große Anzahl von Forschern eine mehr oder weniger starke Abnahme der Ca-Ionen im Blute, einzelne auch eine geänderte Relation zwischen Ca und K mit Herabsetzung der Ca-Menge (E. G. GROSS und F. P. UNDERHILL)⁴ gefunden. Es liegt auch eine große Menge von Beobachtungen von verschiedenen Forschern (wie SALVESEN u. a.) vor, nach welchen Kalksalze den Tetanus abschwächen oder verhindern können⁵. Nach FROUIN⁶ soll dies darauf beruhen, daß die Kalksalze die gebildete Karbaminsäure, welche nach ihm die Ursache des Tetanus ist, binden. Nach NOEL PATON und Mitarbeitern⁷ soll indessen

¹ KENDALL, Journ. of biol. chem. 39; mit OSTERBERG ebenda 40. ² E. GLEY, Compt. rend. soc. biol. 1891 und Arch. de Physiol. (5) 4; G. VASSALE und F. GENERALI, Arch. Ital. d. Biol. 25 u. 26. ³ J. SANDSTRÖM, Upsala Läkaref. Förh. 15 (1880). ⁴ Journ. of biol. Chem. 54. ⁵ Vgl. besonders H. A. SALVESEN ebenda 56 u. Act. med. scand. Suppl. 6, 1923. ⁶ Compt. Rend. 148. ⁷ NOEL PATON mit L. FINDLEY, D. BURNS, J. S. SHARPE und G. M. WISKART, Quaterl. Journ. of exp. Physiol. 10.

die Ursache der Tetanie eine andere sein. Sie haben nämlich gezeigt, daß die Symptome bei Tetania parathyreoopriva dieselben sind wie nach Vergiftung mit Guanidin und Methylguanidin ebenso wie bei der Tetania idiopathica bei Kindern, und sie haben ferner eine merkliche Vermehrung der genannten Stoffe in Blut und Harn von parathyreoidektomierten Hunden und im Harne von Kindern bei idiopathischer Tetanie nachweisen können. Ähnliches haben auch F. J. NATTRASS und J. S. SHARPE¹ beobachtet, und nach ASHER und K. JINO² scheint es, als würde in der Parathyreoideatetanie bei Kaninchen das Blut eine Giftsubstanz enthalten, die sonst bei ihnen nicht vorkommt. Als einen Unterschied zwischen Parathyreoideatetanus und dem Tetanus bei Guanidinvorgiftung hat aber R. KLINGER³ den Umstand angegeben, daß im letzteren Falle Kalksalze unwirksam sind.

Bezüglich der Bedeutung der Schilddrüse hat man gefunden, daß beim Menschen nach Wegfalle der Funktion der Drüse infolge einer Operation oder anderer Verhältnisse verschiedene Störungen auftreten, wie nervöse Symptome, Abnahme der Intelligenz, Trockenheit der Haut, Ausfallen der Haare und überhaupt diejenigen Symptome, die man unter dem Namen „Kachexia thyreoopriva“ zusammengefaßt hat und die allmählich zum Tode führen. Unter diesen Symptomen ist besonders die eigentümliche, als Myxödem bezeichnete schleimige Infiltration und Wucherung des Bindegewebes zu nennen.

Bei erwachsenen Tieren findet man nach der Exstirpation der Drüse allerdings nicht das Myxödem, aber schwere Stoffwechselstörungen verschiedener Art mit stark herabgesetztem sowohl Eiweiß- wie Fettansatz, Abmagerung, herabgesetzter Widerstandsfähigkeit gegen schädigende Einflüsse und einer Kachexie, der die Tiere schließlich erliegen. Exstirpation der Drüse bei jugendlichen Individuen hat zur Folge eine schwere Störung des Stoffwechsels, die in verschiedener Weise, vor allem aber als eine Wachstumshemmung, insbesondere der Extremitäten (Zwergwuchs), sich kundgibt und auch hier allmählich in eine Kachexie übergeht.

Alle diese Verhältnisse deuten darauf hin, daß die Thyreoidea zu den Drüsen mit sog. innerer Sekretion, den endokrinen Drüsen, gehört. Ein schlagender Beweis hierfür liegt darin, daß die nach Exstirpation der Drüse sonst auftretenden Störungen ausbleiben, nicht nur wenn man ein kleines Stückchen von der Drüse im Körper hinterläßt, sondern auch, wenn ein Stück Drüse an irgend einen Ort des Körpers transplantiert wird. Ein weiterer Beweis von praktischer Bedeutung liegt darin, daß man der schädlichen Wirkung der Thyreoideaausschaltung durch künstliche Einführung von Extrakten der Schilddrüse in den Körper oder durch Verfütterung von Schilddrüsensubstanz entgegenwirken kann.

Wirkung auf den Stoffwechsel. Unter den Störungen des Stoffwechsels, welche bei dem Wegfalle oder der Herabsetzung der Thyreoideafunktionen (Athyreoidismus oder Hypothyreoidismus) auftreten, ist besonders zu nennen die Herabsetzung des Eiweißumsatzes, welcher letzterer bei hungernden schilddrüsenlosen Hunden bis auf nur etwas mehr als die Hälfte des Hunger-eiweißumsatzes bei gleich großen normalen Hunden herabgehen kann (FALTA und Mitarbeiter)⁴. Umgekehrt beobachtet man bei Verabreichung von größeren Mengen Schilddrüsensubstanz eine starke Steigerung des Eiweißumsatzes neben gewissen anderen Symptomen. Als eine Form von Hyperthyreoidismus betrachtet man auch den Morbus Basedowii, welcher auf eine vermehrte Tätigkeit der Drüse, eine Überproduktion von dem spezifischen Sekrete, zurückgeführt wird.

¹ Brit. med. Journ. 1921. II. ² Bioch. Zeitschr. 145. ³ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 90. ⁴ H. EPPINGER, W. FALTA und C. RUDINGER, Zeitschr. f. klin. Med. 66.

G. MANSFELD und FR. MÜLLER¹ sind der Ansicht, daß Sauerstoffmangel als Reizmittel auf die Thyreoidea wirkt, und daß die gesteigerte Eiweißzersetzung, welche bei Sauerstoffmangel mäßigen Grades auftritt, von einer hierdurch bedingten Hyperfunktion der Schilddrüse herrührt. Diese Ansicht scheint jedoch nicht hinreichend begründet zu sein.

Die Steigerung des Stoffwechsels nach Thyreoideaverfütterung betrifft auch die Kohlehydrate (das Glykogen). W. CRAMER mit R. A. KRAUSE und R. M'CALL² haben gefunden, daß bei Ratten und Katzen Thyreoideafütterung nach 2—3 Tagen ein vollständiges Verschwinden des Glykogens aus der Leber, selbst bei kohlehydratreicher Nahrung, bewirkt und zwar ohne Auftreten von Glykosurie. Der gesteigerte Kohlehydratumsatz ist nach ihnen das Primäre, dem dann ein gesteigerter Umsatz von Eiweiß und Fett folgt. Nach ASHER³ soll jedoch der gesteigerte Kohlehydratstoffwechsel bei weißen Ratten, jedenfalls nicht in allen Fällen, das Primäre sein. Hand in Hand mit der Änderung des Stoffwechsels nach Herabsetzung der Thyreoideafunktion bzw. Thyreoideaverfütterung geht ferner eine Änderung in der Wärmeproduktion.

Die starke Steigerung des Stoffwechsels infolge von Thyreoideafütterung äußert sich bei Kaulquappen nach J. F. GUNDERNATSCH⁴ u. a. in einer Hemmung des Wachstums des Gesamtkörpers mit beschleunigter Bildung und Hervorbrechung der Extremitäten, so daß Zwergfrösche entstehen.

Nach R. STUBER⁵ und Mitarbeitern soll bei Kaninchen der Thyreoidea auch eine Methylierungsfunktion zukommen. Schilddrüsenlose Tiere verlieren nämlich die Fähigkeit, Guanidinessigsäure zu methylieren, gewinnen aber diese Fähigkeit wieder durch Verfütterung von Thyreoidea oder Jodzufuhr.

Wirksame Bestandteile der Drüse. Von welcher Substanz, bzw. von welchen Substanzen rühren nun die obengenannten Wirkungen her? Von mehreren Seiten hat man dem Jodthyreoglobulin die spezifischen Wirkungen zuerkannt, und dies kann z. B. für die Wirkung auf Kaulquappen zum Teil berechtigt sein, indem, wie ABDERHALDEN und O. SCHIFFMAN⁶ u. a. gezeigt haben, Jodtyrosine und gewisse Jodproteine diese Wirkung entfalten können. Nach B. ROMEIS⁷ hat indessen das Dijodtyrosin eine unverhältnismäßig schwächere Wirkung auf Kaulquappen als das Thyroxin. Das letztere hat qualitativ dieselben Wirkungen wie die Drüsensubstanz, und da das Thyroxin sehr kräftig wirkt, liegt es am nächsten, diesem Stoffe die spezifischen Wirkungen zuzuschreiben. Nun haben aber einige Forscher wie REID HUNT⁸, A. T. CAMERON und J. CARMICHAEL⁹ beobachtet, daß das Thyroxin schwächer als die Drüsensubstanz (auf denselben Jodgehalt berechnet) wirkt, und weitere Untersuchungen über diese Frage sind also erwünscht.

Die Nebennieren. Wie andere Organe enthalten die Nebennieren Proteine verschiedener Art, darunter auch ein Nukleoproteid, welches nach W. JONES und G. W. WHIPPLE¹⁰ mit einem Proteide aus Pankreas praktisch identisch sein soll. Von diesem Nukleoproteide stammen wohl die in den Drüsen gefundenen Purinbasen her. Die Marksubstanz ist reich an Lipoiden, und das Vorkommen von Kephalin und Lecithin ist nicht zu bezweifeln. Inwieweit aber auch andere Phosphatide, wie Cuorin, Sphingomyelin und Jekorin vorkommen¹¹, muß Gegenstand fortgesetzter Untersuchungen werden. Außer den Phosphatiden enthält die Rinde reichlich Cholesterinester, deren Menge man in der Schwangerschaft oft stark vermehrt gefunden hat, und daneben freie Fettsäuren. Nach BORBERG und Mitarbeitern¹² kommen dagegen Fettsäuretriglyzeride nicht

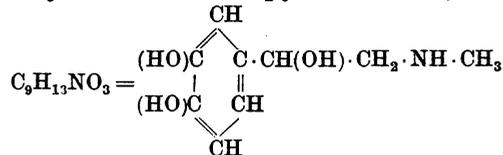
¹ PFLÜGERS Arch. 143, 161 u. 181; MANSFELD mit Z. ERNST ebenda 161; vgl. auch P. HARI ebenda 176. ² Proc. roy. soc. 86 und Quaterl. Journ. of exper. Physiol. 11 u. 12. ³ Bioch. Zeitschr. 121. ⁴ Zentralbl. f. Physiol. 26; vgl. auch ABDERHALDEN, PFLÜGERS Arch. 162, 176, 182, 183 und C. O. JENSEN, Oversigt. kgl. Danske Viden. Selsk. Forh. Nr. 3 (1920). ⁵ Bioch. Zeitschrift 143. ⁶ PFLÜGERS Arch. 198. ⁷ Bioch. Zeitschr. 141. ⁸ Amer. Journ. of Physiol. 63. ⁹ Journ. of biol. Chem. 46. ¹⁰ Amer. Journ. of Physiol. 7. ¹¹ Vgl. H. BEUMER, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 77 und R. WAGNER, Bioch. Zeitschr. 64. ¹² Skand. Arch. f. Physiol. 32.

vor und die Fettsäuren sind zum Teil ungesättigte. In der Rinde hat außerdem LOHMANN¹ Cholin, Neurin und andere, nicht näher bekannte Basen gefunden. Inosit und Glycerinphosphorsäure sind auch von früheren Forschern gefunden worden.

Die Marksubstanz enthält sog. chromaffines Gewebe, d. h. Zellen, deren Substanz mit Chromsäure oder chromsauren Salzen sich braunfärben. In dieser Marksubstanz haben schon ältere Forscher, VULPIAN und ARNOLD ein Chromogen gefunden, welches man schon lange in Beziehung zu der abnormen Pigmentierung der Haut bei der ADDISONschen Krankheit gestellt hat. Dieses Chromogen, welches durch die Einwirkung von Luft, Licht, Alkalien, Jod und anderen Stoffen in ein rotes Pigment umgewandelt wird, scheint in naher Beziehung zu der blutdrucksteigernden Substanz der Drüse, dem Adrenalin, zu stehen oder mit ihm identisch zu sein.

Daß ein Wassereextrakt der Nebennieren eine stark blutdrucksteigernde Wirkung hat, ist namentlich von OLIVER und SCHÄFER, CYBULSKI und SZYMONOVICZ gezeigt worden. Die hierbei wirksame Substanz, welche ursprünglich „Sphygmogenin“ genannt wurde und Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen ist, hat v. FÜRTH Suprarenin, ABEL Epinephrin und TAKAMINE Adrenalin genannt². Der letztgenannte Name ist nunmehr allgemein akzeptiert worden.

Adrenalin (Methylaminoäthanolpyrokatechin)



Die Konstitution des Adrenalins ist wesentlich durch FRIEDMANN³ klargelegt worden und er hat die Richtigkeit der obigen, von PAULY herrührenden Formel gezeigt. In Übereinstimmung hiermit steht auch die Synthese des Adrenalins, die zuerst von FR. STOLZ⁴ ausgeführt wurde. Durch Einwirkung von Methylamin auf Chlorazetobrenzkatechin entsteht Methylaminoazetobrenzkatechin:

$\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2 \cdot \text{COCH}_2\text{Cl} + \text{NH}_2\text{CH}_3 = \text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2 \cdot \text{COCH}_2 \cdot \text{NHCH}_3 \cdot \text{HCl}$,
aus dem dann durch Reduktion Adrenalin gebildet wird.

Das Adrenalin kommt nicht nur in den Nebennieren, sondern, nach J. ABEL und D. MACHT⁵ in reichlicher Menge, 6—7%, in dem giftigen Sekrete der Parotiden einer tropischen Kröte (*Bufo Agua*) vor. Das synthetisch dargestellte Adrenalin ist das optisch inaktive dl-Adrenalin, während das in den Nebennieren vorkommende das optisch aktive l-Adrenalin ist. ABDERHALDEN und Mitarbeiter⁶ haben gezeigt, daß das l-Adrenalin sowohl auf Blutdruck wie in anderen Hinsichten viel stärker als das dl-Adrenalin und dies wiederum viel stärker als d-Adrenalin wirkt.

Durch kolorimetrische Bestimmungen, auch mit biologischen Methoden kombiniert, hat man die Menge des Adrenalins sowohl in den Nebennieren wie in dem venösen Blute zu bestimmen versucht. Als ungefähre Mittelwerte hat man 1 mg auf je 1 g Drüsensubstanz und im Kaninchenblut 1:1000000 bis 10000000 gefunden.

¹ Zentralbl. f. Physiol. 21, Nr. 5; PFLÜGERS Arch. 118 und Zeitschr. f. Biol. 56.
² OLIVER und SCHÄFER, Proc. physiol. Soc. London 1895. Sehr vollständige Literaturangaben über die Nebennieren und deren Funktionen findet man bei SW. VINCENT: Innere Sekretion und Drüsen ohne Ausführungsgang, Ergebn. d. Physiol. 9, S. 505—585 und bei ABDERHALDEN, Bioch. Handlexikon 5, S. 454 und 495. ³ HOFMEISTERS Beiträge 8. ⁴ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 37. ⁵ MALYS Jahresber. 42, S. 1317. ⁶ ABDERHALDEN und FRANZ MÜLLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 58; mit THIES ebenda 59; mit SLAVU ebenda; mit KAUTZSCH und MÜLLER ebenda 61 u. 62. Vgl. auch ABDERHALDEN, PFLÜGERS Arch. 196.

Eigenschaften. Das Adrenalin kristallisiert in Drusen von Nadeln oder rhombischen Blättchen. Es ist löslich in Wasser und kann aus seiner Lösung durch Ammoniakzusatz als eine kristallisierende Substanz ausgeschieden werden. Die wässrige, salzsäurehaltige Lösung ist linksdrehend (α) $D = -50,72^\circ$ (ABDERHALDEN und M. GUGGENHEIM)¹. Beim Erhitzen wird das Adrenalin gelbbraun bei gegen 205° und zersetzt sich bei gegen 218° . Seine Lösung wird mit Eisenchlorid bei saurer Reaktion smaragdgrün und bei alkalischer karminrot. Das Adrenalin reduziert FEHLINGS Lösung und ammoniakalische Silberlösung.

Unter den Reaktionen des Adrenalins in Lösung ist besonders zu nennen die Rotfärbung, welche bei Zusatz von einem Oxydationsmittel, wie Jod oder Bijodat und verdünnter Phosphorsäure beim Erwärmen (FRÄNKEL und ALLERS), oder von Quecksilberchlorid bei Gegenwart von einem Katalysator, wie dem Kalksalze in Wasserleitungswasser (COMESATTI), auftritt. Diese Reaktionen sind äußerst empfindlich 1:1000000—2000000. Noch empfindlicher (1:5000000) ist die Reaktion von EWINS², Zusatz von Kaliumpersulfatlösung von etwa 0,1% und Erwärmen kurze Zeit in siedendem Wasserbade, wo man die charakteristische Rotfärbung erhält.

Mit dem FOLIN-DENISSCHEN Harnsäurereagenz (Phosphorwolframsäure vgl. Kapitel 15) gibt das Adrenalin ebenfalls Blaufärbung, die dreimal so stark wie die Harnsäurefärbung bei derselben Konzentration der Lösung ist und die man deshalb zu kolorimetrischer Bestimmung des Adrenalins benutzen kann³.

Wirkungen. Das Adrenalin bewirkt schon in sehr kleinen Dosen eine starke Steigerung des Blutdruckes, die durch eine maximale Kontraktion der kleinen und kleinsten Arterien bedingt ist. Es hat aber auch andere Wirkungen, die zum Nachweis desselben dienen können. Hierher gehören die mydriatische Wirkung auf das enukleierte Froschauge, die kontrahierende und tonisierende Wirkung auf Uterus, bzw. Uterusstücke von Kaninchen, und die hemmende Wirkung auf den ausgeschnittenen Darm. Bemerkenswert ist die Beobachtung von ABDERHALDEN und E. GELLHORN⁴, daß Aminosäuren die Wirkung des Adrenalins derart steigern, daß das letztere in Dosen, die so klein sind, daß sie keine Wirkung auf den Herzstreifen bzw. Ösophagus und Magen vom Frosch ausüben, durch Zugabe von Aminosäuren zur Wirkung gebracht werden kann. Die Steigerung der Adrenalinwirkung durch Aminosäuren konnte auch am überlebenden Dickdarmpräparat des Meerschweinchens gezeigt werden. Eine physiologisch besonders wichtige Wirkung ist die zuerst von BLUM beobachtete Fähigkeit des Adrenalins, eine Glykosurie hervorzubringen. Diese Fähigkeit soll im Zusammenhange mit dem Diabetes (Kapitel 8) abgehandelt werden.

Pigmentbildung und Enzyme. Wie oben angegeben, hat man schon längst die Färbung der Haut bei der ADDISONschen Krankheit in Beziehung zu den Nebennieren und deren Chromogenen gebracht. Über diese Beziehung weiß man allerdings noch nichts Sicheres; man hat sie aber in Zusammenhang mit einer etwaigen Melaninbildung durch enzymatische Einwirkung auf Adrenalin oder Tyrosin (vgl. Kapitel 16) setzen wollen. Nach den Untersuchungen von BR. BLOCH⁵ (und W. LÖFFLER) sollen jedoch die Verhältnisse etwas anders liegen. In der Epidermis der höheren Tiere soll nämlich in den Teilen, welche Melanin bilden, keine Tyrosinase, sondern ein anderes ganz spezifisches Oxydationsferment vorkommen, welches weder auf Tyrosin, Adrenalin oder andere untersuchte aromatische Substanzen mit Ausnahme von dem 3,4-Dioxyphenylalanin einwirkt. Dieses Oxydationsenzym, welches von BLOCH als das

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 57. ² S. FRÄNKEL und ALLERS, Bioch. Zeitschr. 18; COMESATTI, Münch. med. Wochenschr. 1908 und Physiol. Zentralbl. 23, S. 175; EWINS, Journ. of Physiol. 40. ³ O. FOLIN, W. B. CANNON und W. DENIS, Journ. of biol. chem. 13. ⁴ PFLÜGERS Arch. 199, 203 u. 206. ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 98; mit LÖFFLER, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 121.

melaninbildende Hautenzym betrachtet wird, bildet aus der von GUGGENHEIM¹ in den Samen von *Vicia faba* gefundenen Aminosäure Dioxyphenylalanin („Dopa“) das „Dopamelanin“ und wird deshalb „Dopaoxydase“ genannt. Man sollte sich nun nach BLOCH vorstellen können, daß sowohl der Hautfarbstoff wie das Adrenalin aus Dioxyphenylalanin oder einem nahestehenden Stoffe hervorgeht und daß es bei herabgesetzter Nebennierenfunktion zu einer Anhäufung der Pigmentvorstufe in der Haut mit vermehrter Pigmentbildung kommt. Dies ist jedoch nur eine Hypothese.

Wechselbeziehungen zu anderen Organen. Die Nebennieren sind lebenswichtige Organe, nach deren vollständigen Entfernung die Tiere zugrunde gehen. Der besonders lebenswichtige Teil soll angeblich die Rindensubstanz sein². Die Wechselbeziehung, welche man zwischen den Wirkungen von Nebennieren, Thyreoidea und Pankreas angenommen hat, soll in dem folgenden Kapitel (8) besprochen werden. Auch zwischen Muskeln und Nebennieren scheint eine Wechselwirkung zu bestehen, indem nämlich nach ASHER³ und Mitarbeitern infolge Fehlens der Nebennieren bei Ratten in den Muskeln giftige Stoffe gebildet werden, welche Muskelschwäche und das Symptombild der ADDISONschen Adynamie hervorrufen können.

Die Hypophyse ist in chemischer Hinsicht nur wenig untersucht worden. Sie enthält Proteine nicht näher bekannter Art neben nicht unbeträchtlichen Mengen Kolloid. Nach FR. FENGER⁴ enthält die Hypophyse von Kälbern etwa dieselben Mengen von Wasser und festen Stoffen in der vorderen wie in der hinteren Lobe, nämlich 776 resp. 778⁰/₁₀₀ Wasser. Die Menge der in Petroläther löslichen Stoffe war 13 bzw. 26 und die der lipoidfreien Stoffe 211 resp. 196⁰/₁₀₀.

Die Drüse besteht aus drei Teilen: einem Vorderlappen (Pars glandularis), einem Hinterlappen, dem Infundibularteile (Pars nervosa) und einem kleinen mittleren Teil (Pars intermedia), welcher für die Bildung des Kolloids und die Absonderung der spezifischen Stoffe von Bedeutung zu sein scheint.

Die Exstirpation der Drüse führt bei jungen Tieren unter anderem zu vollständiger Wachstumshemmung. Das Skelett behält seinen infantilen Charakter, die Epiphysenfugen bleiben offen, das Milchgebiß bleibt, die Genitalien bleiben auf einem infantilen Stadium stehen, und eine starke Vermehrung des Fettes in dem Unterhautbindegewebe findet statt. Bei erwachsenen oder nahezu erwachsenen Tieren (Hunden) fehlen erheblichere Störungen der Organfunktionen, aber der Stoffwechsel ist etwas herabgesetzt; stärkerer Fettansatz tritt auf, die Genitalien bieten pathologische Veränderungen dar, und es kann eine hochgradige Atrophie des gesamten Genitalapparates auftreten. Nach Bindung des Stieles der Drüse und dadurch bedingte Degeneration der Zellen in dem Vorderlappen und der Pars intermedia fand BLAIR BELL⁵ Fettsucht mit Atrophie der Genitalien (Dysatrophia adiposo-genitalis). Die Hypophysenextrakte zeigen verschiedenartige Wirkungen, wie Steigerung des Blutdruckes, Tonussteigerung an der Gebärmutter, vor allem Wehverstärkung am schwangeren Uterus, Darmkontraktionen, vermehrte (unter Umständen aber auch verminderte) Harn- und vermehrte Milchabsonderung. Die Drüse scheint auch in Beziehung zu dem Kohlehydratstoffwechsel zu stehen, und nach Reizung der Drüse hat man Glykosurie beobachtet.

Bezüglich des Anteils, den die verschiedenen Teile der Drüse an diesen Wirkungen haben, liegen zahlreiche Untersuchungen vor⁶. Aus diesen scheint hervorzugehen, daß der Vorderlappen hauptsächlich einen Einfluß auf das Wachstum, speziell das Knochenwachstum und die Entwicklung der Geschlechtsorgane

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 88. ² Vgl. u. a. B. A. HOUSSAY et J. T. LEWIS, Compt. rend. soc. biol. 87. ³ Zeitschr. f. Biol. 74 u. 78. ⁴ Journ. of biol. Chem. 21 u. 25. ⁵ Quaterl. Journ. of exp. Physiol. 11. ⁶ Vgl. u. a. P. T. HERRING ebenda 8.

ausübt. Man hat auch von einigen Seiten die Akromegalie und das Riesenzwachstum in Beziehung zu diesem Teile gesetzt. Die Pars intermedia scheint bei der exzessiven Fettablagerung wirksam zu sein und sie liefert vielleicht auch die Stoffe, durch deren Abgabe an den Hinterlappen dieser auf Blutdruck, Darm- und Uterusmuskulatur und Harnabsonderung wirkt. Die laktagoge Wirkung scheint dagegen von dem vorderen Lappen herzuleiten zu sein, aber die Angaben über die Wirkung der verschiedenen Teile der Drüse sind nicht einstimmig und teilweise recht unsicher.

Über die Bestandteile der Drüse, welche diese verschiedenen Wirkungen hervorrufen, weiß man nur wenig. Aus dem Vorderlappen hat BRAILSFORD ROBERTSON¹ einen, von ihm Tethelin genannten Stoff dargestellt, der eine das Wachstum regelnde Substanz sein soll. Das Tethelin ist eine amorphe, in Wasser und Alkohol lösliche, in einer Mischung von wasserfreiem Alkohol und Äther unlösliche Substanz, die 1,4% Phosphor und 4 Atome N auf je 1 Atom P enthält. Unter den Hydrolyseprodukten findet sich Inosit. J. C. DRUMMOND und R. K. CANNAN², die bei Mäusen keine Wirkung auf das Wachstum nach Verfütterung des Vorderlappens feststellen konnten, betrachten das Tethelin als ein unreines Gemenge von Lipoidstoffen.

Aus den Extrakten auf dem Hinterlappen hat man eine Anzahl von mehr oder weniger reinen Substanzen erhalten, die teils durch Phosphorwolframsäure fällbar und teils nicht fällbar sind. Unter diesen Substanzen hat man sowohl amorphe wie solche, die selbst kristallisieren oder kristallisierende Sulfate geben, gefunden. Offenbar handelt es sich aber hier um Gemengen³, welche die Wirkungen der im Handel vorkommenden Präparate „Pituitrin“, „Hypophysin“, „Pituglandol“ u. a. bedingen.

Trotz ihrer blutdrucksteigernden Wirkung scheint die Hypophyse kein Adrenalin zu enthalten. Dagegen enthält sie, und zwar in dem hinteren Lappen, nach J. ABEL und S. KUBOTA⁴ Histamin. Da dieser Stoff indessen in verschiedenen anderen Organen vorkommt, gehört er nicht zu den spezifischen Bestandteilen der Hypophyse. Übrigens fanden KOESSLER und HANKE⁵ in der ganz frischen Schafshypophyse überhaupt kein Histamin. Dagegen ist es ABEL⁶ und Mitarbeitern (CH. A. ROULLER und F. GEILING) gelungen, aus dem Infundibular-teile ein Produkt zu isolieren, welches als Tartrat eine sehr kräftige Wirkung auf den Blutdruck und die Gebärmutter zeigt. Auf den virginellen Uterus (des Meerschweinchens) wirkt es 1000—1250mal stärker als das Histaminphosphat. Dieses Tartrat wirkt auch antidiuretisch beim Diabetes insipidus.

¹ Journ. of biol. Chem. 24. ² Bioch. Journ. 16. ³ Vgl. H. FÜHNER, Deutsch. med. Wochenschrift 39. ⁴ Chem. Zentralbl. 1919. III. ⁵ Journ. of biol. Chem. 43. ⁶ Journ. of Pharm. and exp. Therap. 22 (1923).

Achtes Kapitel.

Die Leber.

Den in dem Vorigen besprochenen Drüsen schließt sich die größte aller Drüsen des Organismus, die Leber, nahe an. Die Bedeutung dieses Organes für die Assimilation der Nahrungsstoffe und die physiologische Zusammensetzung des Blutes ist schon daraus ersichtlich, daß das vom Verdauungskanal kommende, mit den daselbst resorbierten Stoffen beladene Blut die Leber erst durchströmen muß, bevor es durch das Herz in die verschiedenen Organe und Gewebe getrieben wird. Eine Assimilation von Nährstoffen in der Leber ist in erster Linie für die Kohlehydrate sicher bewiesen, indem nämlich die Leber aus Hexosen ein Polysaccharid, das Glykogen, aufbaut, welches dann nach Maßgabe des Bedürfnisses wieder in Glukose umgewandelt wird. Für das Fett ist die Leber ein Aufspeicherungsorgan, welches sowohl Nahrungsfett wie (im Hunger) Fett aus den Depots aufnimmt und, wie es scheint, wenigstens zum Teil so verändert, daß es für die weitere Verwertung im Tierkörper vorbereitet wird.

Eiweißspeicherung. In welchem Umfange eine Assimilation von den Produkten der Eiweißverdauung in der Leber stattfindet, ist noch nicht klar, wie bei Besprechung der Resorption (Kapitel 9) näher auseinandergesetzt werden soll. Daß die Leber in dem Sinne als Aufspeicherungsorgan für Eiweiß dienen kann, daß sie nach reichlicher Verfütterung von Eiweiß oder gewissen Abbauprodukten desselben Eiweiß aufnehmen und dadurch ihr Gewicht stark vermehren kann, ist von SEITZ und anderen gezeigt worden. Inwieweit es sich hierbei um eine wahre Eiweißspeicherung oder um eine Zellvermehrung und eine Gewichtszunahme der ganzen Zellmasse des Organs infolge der durch die Eiweißmästung stark gesteigerten Arbeit der Leber sich handelt, ist indessen nicht ganz klar¹. Daß die Leber fremdartiges Eiweiß, welches ihr mit dem Blute zugeführt wird, zurückhalten kann, ist sicher², und diese Retention von fremdem Eiweiß steht wahrscheinlich in naher Beziehung zu der Fähigkeit der Leber, fremde Stoffe überhaupt aus dem Blute aufnehmen und zurückhalten zu können. Diese Fähigkeit gilt nicht nur für verschiedene Metalle, sondern auch, wie mehrere Forscher gezeigt haben, für Alkaloide, welche vielleicht zum Teil in der Leber umgesetzt werden. Auch Toxine werden von der Leber zurückgehalten, und dieses Organ übt also, den Giften gegenüber eine Schutzwirkung aus³.

Synthesen und andere chemische Prozesse. Die Glykogenbildung aus Zucker ist eine der zahlreichen, in der Leber vorkommenden Synthesen, und sie

¹ Vgl. hierüber SEITZ, PFLÜGERS Arch. 111; GRUND, Zeitschr. f. Biol. 54; ASHER und P. BOEHM ebenda 51; N. TICHMENEFF, Bioch. Zeitschr. 59; W. BERG und C. CAHN-BRONNER ebenda 61; siehe auch JUNKERSDORF, PFLÜGERS Arch. 186. ² Vgl. F. REACH, Bioch. Zeitschr. 16 und D. PACCHIONI und C. CARLINI, MALYS Jahresb. 39, S. 549. ³ Vgl. ROGER, Action du foie sur les poisons, Paris 1887, wo auch SCHIFF, HEGER und andere Forscher zitiert sind; ferner W. N. WORONZOW, MALYS Jahresb. 40, S. 406 und Z. VAMOSSY ebenda 40, S. 407.

ist wohl auch diejenige, welche im größten Umfange stattfindet. Andere Synthesen in der Leber sind beispielsweise die Bildung von Harnstoff bzw. Harnsäure (bei Vögeln) aus Ammoniaksalzen, die Bildung von Ätherschwefelsäuren und gepaarten Glukuronsäuren aus bei der Darmfäulnis entstandenen Phenolen und die Synthese von Aminosäuren. Auf der anderen Seite kommen in der Leber Desamidierungen von Aminosäuren und Purinstoffen, Hydrolysen, Oxydationen, Reduktionen und enzymatische Prozesse verschiedener Art vor. Durch diese verschiedenartigen Prozesse, unter deren Resultate die Gallenbereitung besonders zu nennen ist, wie auch durch ihre Stellung als ein zwischen dem Darne und dem großen Kreislaufe eingeschaltetes Organ ist die Leber gewissermaßen als ein Zentralorgan des Stoffwechsels anzusehen.

Unter den zahlreichen chemischen Prozessen, welche in der Leber vortreten, sind es besonders zwei, welche diesem Organe ein ganz spezielles Interesse verleihen, nämlich die Glykogenbildung oder der Kohlehydratstoffwechsel in der Leber und die Gallenbereitung. Aus diesem Grunde finden nur diese zwei Prozesse eine besondere Besprechung in diesem Kapitel, während die anderen in anderen Kapiteln und in anderem Zusammenhange besprochen werden. Bevor wir zur Besprechung dieser zwei Prozesse übergehen, möchte jedoch eine kurze Übersicht der Bestandteile und der chemischen Zusammensetzung der Leber zweckmäßig sein.

Die Reaktion der Leberzellen ist während des Lebens gegen Lackmus alkalisch, wird aber nach dem Tode sauer infolge einer Bildung von Milchsäure und anderen organischen Säuren (MORISHIMA, MAGNUS-LEVY)¹. Dabei findet vielleicht auch eine Gerinnung des Protoplasmaeiweißes in der Zelle statt. Einen bestimmten Unterschied zwischen den Eiweißstoffen des toten und des noch lebenden, nicht geronnenen Protoplasmas hat man jedoch nicht sicher finden können.

Die Eiweißstoffe der Leber sind zuerst von PLÓSZ etwas näher untersucht worden. Er fand in der Leber eine in das wässrige Extrakt übergehende, bei + 45° C gerinnende Eiweißsubstanz (Globulin HALLIBURTONS?), ferner ein bei + 75° C koagulierendes Globulin, ein bei + 70° C koagulierendes Nuklealbumin (Nukleoprotein?) und endlich einen, dem geronnenen Eiweiß nahestehenden, bei Zimmertemperatur in verdünnten Säuren oder Alkalien unlöslichen, in der Wärme dagegen in Alkali unter Umwandlung in Albuminat sich lösenden Eiweißkörper. HALLIBURTON² fand in den Leberzellen zwei Globuline, von denen das eine bei 68—70° C, das andere dagegen bei + 45—50° C koagulierte. Er fand ferner neben Spuren von Albumin ein Nukleoprotein mit einem Gehalte von 1,45% Phosphor und einer Gerinnungstemperatur von 60° C. POHL hat aus mit NaCl-Lösung von 8/100 sorgfältig durchgespülten und völlig entbluteten Lebern durch Extraktion des zum feinsten Brei zerkleinerten Organs mit solcher Lösung „Organplasma“ erhalten, in welchem er Globuline von niedriger Koagulationstemperatur hat nachweisen können. Der äußerst wechselnde Phosphorgehalt (0,28—1,3%) dieser Globuline wie auch die Unlöslichkeit der mit wenig Säure erzeugten Niederschläge in überschüssiger Säure und in Neutralsalz sprechen entschieden dafür, daß es hier um Gemengen sich gehandelt hat. H. WIENER³ hat ferner gezeigt, daß die in Chlornatriumlösung löslichen Leberproteide zum Teil durch Formol fällbar, zum Teil nicht fällbar sind. Unsere Kenntnis von den aus der Leber ohne Denaturierung extrahierbaren löslichen Eiweißstoffen ist also recht unvollständig.

Außer den obengenannten, leicht löslichen Eiweißstoffen enthalten indessen die Leberzellen, wovon man sich leicht überzeugen kann und wie schon PLÓSZ

¹ MORISHIMA, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 43; MAGNUS-LEVY, HOFMEISTERS Beiträge 2. ² PLÓSZ, PFLÜGERS Arch. 7; HALLIBURTON, Journ. of Physiol. 13, Suppl.-Bd. 1892. ³ POHL, HOFMEISTERS Beiträge 7; H. WIENER, Bioch. Zeitschr. 56.

gefunden hatte, in reichlicher Menge schwer lösliche Proteinstoffe. Die Leber enthält auch, wie zuerst besonders von ST. ZALESKI gezeigt und darauf von vielen anderen bestätigt wurde, eisenhaltige Eiweißkörper verschiedener Art¹. Ein großer Teil der Proteinstoffen in der Leber besteht unzweifelhaft aus Nukleoproteiden, die entweder Eisen enthalten oder dasselbe bei der Fällung mit niederreißen. Beim Sieden der Leber mit Wasser spalten sich die Nukleinsäureverbindungen und es bleibt in der Lösung ein nukleinsäurereicheres Nukleoproteidgemenge, welches mit Säure ausgefällt werden kann, zurück. Dieses, von SCHMIEDEBERG² Ferratin genannte Proteidgemenge ist von WOHLGEMUTH³ untersucht worden. Der Gehalt an Phosphor war 3,06%. Als hydrolytische Spaltungsprodukte fand er l-Xylose oder jedenfalls eine Pentose, die vier Nukleinsäuren und ferner Arginin, Lysin (und Histidin?), Tyrosin, Leuzin, Glykokoll, Alanin, α -Prolin, Glutamin- und Asparaginsäure, Phenylalanin, Oxyaminokorksäure und Oxydiaminosebazinsäure (vgl. Kapitel 2).

Der gelbe oder braune Farbstoff der Leber ist bisher nur wenig untersucht worden. DASTRE und FLORESCO⁴ unterscheiden bei den Rückgratstieren und einigen Evertebraten einen wasserlöslichen, eisenhaltigen Farbstoff, Ferrine, und einen in Chloroform löslichen, in Wasser unlöslichen Farbstoff, Chlorochrome. Sie haben indessen diese Farbstoffe nicht in reinem Zustande isoliert. Bei einigen Evertebraten kommt auch von der Nahrung stammendes Chlorophyll in der Leber vor.

Das Fett der Leber kommt teils als sehr kleine Kügelchen und teils, besonders bei säugenden Kindern und Tieren wie auch nach einer fettreichen Nahrung, als etwas größere Fetttropfen vor. Das Auftreten einer Fettinfiltration, d. h. also eines Fetttransportes in die Leber, kommt indessen nicht nur bei Aufnahme von überschüssigem Fett mit der Nahrung (NOEL-PATON), bisweilen auch im Hunger und (bei Katzen) während der Schwangerschaft (COOPE und MOTTRAM), sondern auch durch Einwanderung aus anderen Körperteilen unter abnormen Verhältnissen, wie bei der Vergiftung mit Phosphor, Phlorrhizin und einigen anderen Stoffen, vor (LEBEDEFF, LEO, ROSENFELD u. a.)⁵. Bei der durch Vergiftungen auftretenden Fettinfiltration, welche mit degenerativen Veränderungen in den Zellen einhergeht, kann der Gehalt an Eiweiß herabgehen und der Gehalt an Wasser ansteigen. Wird die Fettmenge in der Leber durch Fettinfiltration stark vermehrt, so nimmt das Wasser sonst entsprechend ab, während die Gesamtmenge der übrigen festen Stoffe verhältnismäßig wenig verändert wird. Dagegen kann eine Änderung derart eintreten, daß infolge des zwischen Glykogen und Fettgehalt bestehenden Gegensatzes (ROSENFELD, BOTTAZZI)⁶ eine fettreiche Leber regelmäßig arm an Glykogen ist. Umgekehrt ist die nach reichlicher Kohlehydratfütterung glykogenreiche Leber arm an Fett.

Die Zusammensetzung des Leberfettes ist bei verschiedenen Tieren eine verschiedene, kann aber auch bei derselben Tierart, je nach der Art des verfütterten Fettes eine verschiedene sein. Die größten Eigentümlichkeiten zeigt das Leberfett bei den Seetieren, wie schon in einem vorigen Kapitel (4) erwähnt wurde.

Mehrere Forscher, HARTLEY, LEATHES und MOTTRAM, haben als einen Unterschied zwischen dem Fette der Leber und des Bindegewebes den größeren Gehalte des ersteren an ungesättigten höheren Fettsäuren angegeben. Nach

¹ ST. ZALESKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 10, S. 486; WOLTERING ebenda 21; SPITZER, PFLÜGERS Arch. 67. ² Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 33; vgl. auch VAY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 20. ³ WOHLGEMUTH, Zeitschr. f. physiol. Chem. 37, 42 u. 44 und Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 37. Vgl. bezüglich der Lebernukleoproteide ferner: SALKOWSKI, Berl. klin. Wochenschrift 1895; HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 19 und BLUMENTHAL, Zeitschr. f. klin. Med. 34. ⁴ Arch. de Physiol. (5) 10. ⁵ NOEL-PATON, Journ. of Physiol. 19; R. COOPE und W. H. MOTTRAM ebenda 49; LEO, Zeitschr. f. physiol. Chem. 9; LEBEDEFF, PFLÜGERS Arch. 31; ROSENFELD, Zeitschr. f. klin. Med. 36. Vgl. ferner ROSENFELD, Ergebn. d. Physiol. 1, Abt. 1 und Berl. klin. Wochenschr. 1904. ⁶ Arch. Ital. d. Biol. 48 (1908), zitiert nach Bioch. Zentralbl. 7, S. 833.

HARTLEY¹ enthält das Fett der Schweineleber Palmitin- und Stearinsäure, eine Ölsäure, die mit der gewöhnlichen nicht identisch ist, ferner Linoleinsäure und eine Säure von der Formel $C_{20}H_{32}O_2$. Zum Teil können wohl diese ungesättigten Fettsäuren von den Phosphatiden herrühren; da aber die ungesättigten Säuren etwa die Hälfte sämtlicher Fettsäuren ausmachen, müssen sie wohl auch in dem Fette selbst vorkommen. Die reichlich vorkommenden ungesättigten Fettsäuren betrachten die genannten Forscher als die erste Stufe des Abbaues der für den Verbrauch im Körper bestimmten, aus dem Fettgewebe zur Leber transportierten Fettmengen. Daß für diese Umwandlung des Fettes die Phosphatide von großer Bedeutung sind, läßt sich kaum bezweifeln.

Phosphatide, welche bisher als Lezithin bezeichnet und der Menge nach als solches berechnet worden sind, gehören ebenfalls zu den normalen Bestandteilen der Leber. Die Menge derselben (als Lezithin) beträgt nach NOEL-PATON² über 23,5⁰/₁₀₀. Im Hungerzustande macht das Lezithin nach ihm den größten, bei fettreicher Nahrung dagegen den kleinsten Teil des Ätherextraktes aus. In der Leber von gesunden Hunden fand BASKOFF³ 84⁰/₁₀₀ Phosphatide (Lezithin und Jekorin), auf die Trockensubstanz berechnet. Die Phosphatide sind unzweifelhaft verschiedener Art, sind aber noch nicht hinreichend studiert worden. Daß in der Leber Kephalin vorkommt, welches dieselbe Zusammensetzung wie das Gehirnkephalin hat, haben LEVENE und WEST⁴ gezeigt. Daß die Leber auch Lezithin enthält, ist wohl ebenfalls sicher (vgl. Kapitel 4); aber sonst muß man die Angaben über das Vorkommen von besonderen Phosphatiden in der Leber mit einer gewissen Vorsicht aufnehmen. Zu diesen, weniger bekannten Phosphatiden gehören, außer dem schon erwähnten Heparin (Kapitel 5) das Jekorin und das Heparphosphatid (BASKOFF).

Das **Jekorin** ist ein von DRECHSEL zuerst in der Pferdeleber, dann auch in der Leber eines Delphines und ferner von BALDI in Leber und Milz von anderen Tieren, in Muskeln und Blut vom Pferde und im Menschengehirn gefundener, seiner Zusammensetzung nach noch nicht sicher bekannter, schwefel- oder phosphorhaltiger Stoff. Das Jekorin löst sich in Äther, wird aber aus der Lösung von Alkohol gefällt. Es reduziert Kupferoxyd und gibt mit ammoniakalischer Silberlösung eine weinrote Färbung. Nach dem Sieden mit Alkali kann es beim Abkühlen wie eine Seifengallerte erstarren. In dem Kohlehydratkomplex des Jekorins hat MANASSE als erster Glukose als Osazon nachweisen können.

Die Annahme von BING, daß das Jekorin eine Verbindung von Lezithin und Glukose sei, läßt sich offenbar mit den bisher bekannten Analysen des Jekorins nicht vereinbaren. Nach BASKOFFS⁵ Analysen soll nämlich die Relation P:N nicht 1:1 wie in Lezithin, sondern 1:2 sein. Außerdem enthält das Jekorin bis zu 2,75% Schwefel, über dessen Herkunft man nichts kennt. Das Jekorin dürfte vielleicht nur ein Gemenge sein.

Das Heparphosphatid, welches in gewissen Hinsichten dem Cuorin ähnelt, zeigt die Relation P:N = 1,45:1 und ist offenbar keine reine einheitliche Substanz.

Die Leber enthält auch Cholesterin und Fettsäurecholesterinester. Dagegen ist sie sehr arm an Oxycholesterin, welches nach LIFSCHÜTZ in der Leber weiter verarbeitet zu werden scheint. Als Kohlehydrate enthält die Leber außer Glykogen auch ein wenig Glukose.

Unter den Extraktivstoffen hat man in der Leber Purinbasen in ziemlich reichlicher Menge gefunden. In 1000 Teilen Trockensubstanz fand KOSSEL⁶ 1,97 Guanin, 1,34 Hypoxanthin und 1,21 Xanthin. Auch Adenin findet sich in der Leber. Ferner hat man in der normalen Leber Harnstoff und Harnsäure (besonders in der Vogelleber), und zwar in größerer Menge als im Blute, Paramilchsäure, Cholin, Leuzin, Taurin und Zystin nachgewiesen. In

¹ HARTLEY, Journ. of Physiol. 38; LEATHES und MEYER-WEDELL ebenda 38; MOTTRAM ebenda 38. ² l. c.; vgl. auch HEFFTER, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 28. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 62. ⁴ Journ. of biol. Chem. 24. ⁵ DRECHSEL, Ber. d. k. sächs. Gesellsch. d. Wiss. 1886, S. 44 und Zeitschr. f. Biol. 33; BALDI, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1887, Supplbd. S. 100; MANASSE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 20; BING, Zentralbl. f. Physiol. 12 und Skand. Arch. f. Physiol. 9; BASKOFF, Zeitschr. f. physiol. Chem. 57, 61 u. 62. ⁶ Zeitschr. f. physiol. Chem. 8.

pathologischen Fällen hat man in der Leber Inosit und Aminosäuren gefunden. Das Vorkommen von Gallenfarbstoffen in den Leberzellen unter normalen Verhältnissen ist angezweifelt worden; bei Retention der Galle können die Zellen dagegen den Farbstoff aufnehmen und von ihm gefärbt werden.

Enzyme. In der Leber hat man eine große Anzahl von Enzymen gefunden. Hierher gehören Katalase, Oxydasen, Aldehydase, Karboxytase und hydrolytisch wirkende Enzyme verschiedener Art, wie die auf das Glykogen wirkende Diastase, die Lipasen und verschiedene proteolytische Enzyme. Nukleasen und die im Kapitel 2 erwähnten nukleinsäurespaltenden Enzyme verschiedener Art hat man in der Leber gefunden, und in ihr kommen auch Desamidasen sowohl für Aminosäuren wie für Purinbasen vor. Die letztgenannten Desamidasen zeigen jedoch bezüglich ihres Vorkommens ein wesentlich verschiedenes Verhalten bei verschiedenen Tieren, und ähnliches gilt auch für die bei der Harnsäurebildung und Harnsäurezerstörung beteiligten Enzyme (Kapitel 15). Zu erwähnen ist auch die Arginase, welche aus dem Arginin Harnstoff abspaltet.

Autolyse. Die proteolytischen Enzyme der Leber sind von besonderem Interesse im Hinblick auf die, besonders an diesem Organe studierte Autolyse. Als eine intravital gesteigerte Autolyse betrachtet man auch die Vorgänge in der Leber bei Phosphorvergiftung und bei der akuten gelben Leberatrophie. Hierbei findet eine Erweichung des Organes statt und es entstehen Albumosen, Mono- und Diaminosäuren und andere Stoffe, die man zum Teil auch im Harne gefunden hat und welche, wenn sie auch nicht von der Leber allein herrühren (NEUBERG und RICHTER), jedenfalls wenigstens zum Teil aus diesem Organe stammen. WAKEMAN hat gefunden, daß bei der Phosphorvergiftung nicht nur der Gehalt der Leber (bei Hunden) an Stickstoff bedeutend herabgeht, sondern auch, daß besonders die Menge des Hexonbasenstickstoffes vermindert ist, und daß also der stickstoffreichere Teil des Eiweißmoleküls unter diesen Verhältnissen am ehesten losgelöst und eliminiert wird. Ein ähnliches Verhalten beobachtete auch WELLS bei der idiopathischen, akuten gelben Leberatrophie. In Anbetracht der, auch unter normalen Verhältnissen wechselnden Werte für den Diaminosäurestickstoff (GLIKIN und A. LOEWY)¹ dürfte jedoch eine größere Anzahl von Beobachtungen über diese Frage erwünscht sein. Als eine gesteigerte Autolyse kann man auch den, unter den obengenannten pathologischen Verhältnissen gesteigerten Glykogenverbrauch betrachten, wogegen die von einigen Seiten behauptete Neubildung von Fett bei der Leberautolyse nach P. SAXL² nur als ein mehr deutliches Hervortreten des schon vorher im Organe befindlichen Fettes anzusehen ist.

Außer den in dem Vorigen besprochenen organischen Bestandteilen ist auch zu nennen die nach MANDEL und LEVENE³ in der Leber vorkommende Glukothionsäure, deren chemische Individualität jedoch zweifelhaft ist.

Die Mineralstoffe der Leber bestehen aus Phosphorsäure, Kalium, Natrium, alkalischen Erden und Chlor. Das Kalium herrscht dem Natrium gegenüber vor. Eisen ist ein regelmäßiger Bestandteil, dessen Menge sehr zu wechseln scheint. BUNGE fand in den blutfreien Lebern von Katzen und Hunden, meistens von jungen Tieren, 0,01—0,355/100 Eisen, auf die frische, mit einprozentiger Kochsalzlösung durchgespülte Lebersubstanz berechnet. Auf 10 Kilo Körpergewicht berechnet, betrug die Eisenmenge in den Lebern 3,4—80,1 mg. Spätere Bestimmungen des Eisengehaltes der Leber sind von GUILLEMONAT und LAPICQUE bei Kaninchen, Hund, Igel, Schwein und Mensch und von SCAFFIDI bei Kaninchen

¹ NEUBERG und RICHTER, Deutsch. med. Wochenschr. 1904; WAKEMAN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 44; H. G. WELLS, Journ. of exper. Medic. 9; GLIKIN und LOEWY, Bioch. Zeitschr. 10. ² HOFMEISTERS Beiträge 10. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 45.

ausgeführt worden. Beim Menschen waren die Schwankungen groß. Beim männlichen Geschlechte beträgt nach LAPICQUE der Eisengehalt der blutfreien Leber (Blutpigment in Rechnung abgezogen) regelmäßig 0,23, beim weiblichen 0,09⁰/₁₀₀ (auf das frische, wasserhaltige Organ berechnet), und dieses Verhältnis soll nach dem 20. Jahre nicht geändert werden. Ein Gehalt über 0,5⁰/₁₀₀ wurde als pathologisch angesehen. Nach BIELFELD¹, welcher nach einer anderen Methode arbeitete, soll ebenfalls ein größerer Eisengehalt beim Manne vorkommen.

Der Gehalt der Leber an Eisen kann durch Eisenmittel, auch anorganische Eisensalze, vermehrt werden. Eine Vermehrung des Eisengehaltes kann auch durch einen reichlichen Zerfall von roten Blutkörperchen oder durch reichliche Zufuhr von gelöstem Hämoglobin zustande kommen, wobei auch eine Zufuhr von in anderen Organen, wie Milz und Knochenmark, aus dem Blutfarbstoffe entstandenen Eisenverbindungen zu der Leber stattzufinden scheint². Ein Zerfall von Blutfarbstoff unter Abspaltung von eisenreichen Verbindungen findet regelmäßig bei der Bildung von Gallenfarbstoff in der Leber statt. Aber selbst bei den Evertebraten, die kein Hämoglobin haben, ist die sog. Leber reich an Eisen, weshalb auch nach DASTRE und FLORESCO³ der Eisengehalt der Leber bei den Evertebraten gänzlich und bei den Vertebraten zum Teil von einer Zersetzung von Blutfarbstoff unabhängig ist. Nach den genannten Forschern hat die Leber durch ihren Gehalt an Eisen eine besonders wichtige oxydative Funktion, welche sie als „fonction martiale“ der Leber bezeichnen.

Von besonderem Interesse ist der Reichtum der Leber der neugeborenen Tiere an Eisen, ein Verhalten, welches schon aus den Analysen ST. ZALESKI hervorgeht, besonders aber von KRÜGER und MEYER studiert worden ist. Bei Ochsen und Kühen fanden sie 0,246—0,276⁰/₁₀₀ Eisen (auf die Trockensubstanz berechnet) und bei Rindsföten etwa zehnmal so viel. Die Leberzellen des etwa eine Woche alten Kalbes haben noch einen etwa siebenmal größeren Eisengehalt als die erwachsener Tiere; dieser Gehalt sinkt aber im Laufe der vier ersten Lebenswochen so weit herab, daß nahezu derselbe Wert wie beim erwachsenen Tiere erreicht wird. Ebenso hat LAPICQUE⁴ gefunden, daß beim Kaninchen der Gehalt der Leber an Eisen in der Zeit von acht Tagen bis drei Monaten nach der Geburt stetig abnimmt, nämlich von 10 bis zu 0,4⁰/₁₀₀, auf die Trockensubstanz berechnet. „Die fötalen Leberzellen bringen also einen Reichtum an Eisen mit auf die Welt, um ihn dann innerhalb einer gewissen Zeit zu einem, noch näher zu untersuchenden Zweck anderweitig abzugeben.“ Das Eisen findet sich in der Leber teils als Phosphat und teils — und zwar zum allergrößten Teile — in den eisenhaltigen Proteinstoffen (ST. ZALESKI).

Der Gehalt der frischen, wasserhaltigen Leber von Pferd, Rind und Schwein an Kalziumoxyd beträgt nach TOYONAGA 0,148—0,192⁰/₁₀₀, also mehr als in der Menschenleber (0,101⁰/₁₀₀ nach MAGNUS-LEVY). Der Gehalt an Magnesiumoxyd war auffallend hoch, nämlich in den Lebern von Pferd, Rind und Schwein bzw.: 0,168, 0,198 und 0,158⁰/₁₀₀, aber bedeutend niedriger als in der Menschenleber, wo er nach MAGNUS-LEVY 0,292⁰/₁₀₀ betrug. KRÜGER⁵ fand den Gehalt an Kalzium bei ausgewachsenen Rindern gleich 0,71⁰/₁₀₀ und bei Kälbern dagegen gleich 1,23⁰/₁₀₀ der Trockensubstanz. Bei Rindsföten ist er niedriger als bei Kälbern. Während der Tragzeit sind Eisen und Kalzium beim Fötus Antagonisten derart, daß beim Ansteigen des Kalziumgehaltes der Leber ein Sinken des Eisengehaltes

¹ BUNGE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 17, S. 78; GUILLEMONAT und LAPICQUE, Compt. rend. soc. biol. 48, mit A. BAILLE ebenda 68, vgl. auch Arch. de Physiol. (5) 8; BIELFELD, HOFMEISTERS Beiträge 2; V. SCAFFIDI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 54. ² Vgl. LAPICQUE, Compt. Rend. 124 und SCHURIG, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 41. ³ Arch. de Physiol. (5) 10. ⁴ ST. ZALESKI l. c.; KRÜGER und Mitarbeiter, Zeitschr. f. Biol. 27; LAPICQUE, MALYS Jahresb. 20. ⁵ KRÜGER, Zeitschr. f. Biol. 31; TOYONAGA, Bull. of the College of Agric. Tokyo 6; A. MAGNUS-LEVY, Bioch. Zeitschr. 24.

stattfindet und umgekehrt. Kupfer scheint ein physiologischer Bestandteil zu sein, der namentlich bei den Kephelopoden in reichlicher Menge vorkommt (HENZE)¹. Fremde Metalle, wie Blei, Zink, Arsen u. a. werden leicht von der Leber aufgenommen und gebunden (SLOWTZOFF, v. ZEYNEK u. a.)².

In der Leber eines jungen, des plötzlichen Todes verstorbenen Mannes fand v. BIBRA³ in 1000 Teilen: 762 Wasser und 238 feste Stoffe, darunter 25 Fett, 152 Eiweiß, leimgebende und unlösliche Substanz und 61 Extraktivstoffe.

In der Leber eines gesunden Selbstmörders fand MAGNUS-LEVY⁴ 606^{0/100} Wasser und 394^{0/100} feste Stoffe, darunter 212,8^{0/100} Fett. Wenn man den gesamten N-Gehalt, 27^{0/100}, in Eiweiß umrechnet, würde der Gehalt an Proteinstoffen rund 169^{0/100} betragen. G. HOPPE-SEYLER⁵, welcher namentlich den Gehalt der Leber an Bindegewebe und anderen Bestandteilen in Krankheiten studiert hat, fand bei einem ganz gesunden, durch Unglücksfall rasch gestorbenen 23-jährigen Mann in der Leber: Wasser 708, Trockensubstanz 292, Fett 28, Bindegewebe 15,8 und Asche 12^{0/100}. Für experimentelle Untersuchungen an Tieren ist es wichtig, daß die Zusammensetzung der einzelnen Leberlappen nicht gleich ist.

W. PROFTLICH⁶ fand in der Hundeleber 682–751,7 und in der Ochsenleber 707,6 bis 728,6^{0/100} Wasser. Die Relation N:C in der Fett- und glykogenfreien Trockensubstanz war beim Hunde = 1:3,21 und beim Ochsen = 1:3,13, also etwa dieselbe wie im Fleische (vgl. Kapitel 11). Bei neugeborenen Tieren ist der Gehalt der Leber an Wasser größer als bei den erwachsenen⁷.

Die quantitative Zusammensetzung der Leber kann je nach der Art und Menge der zugeführten Nahrung bedeutende Schwankungen zeigen. Namentlich kann der Gehalt an Kohlehydrat (Glykogen) und Fett bedeutend wechseln, was damit zusammenhängt, daß die Leber ein Aufspeicherungsorgan für diese Stoffe, namentlich für das Glykogen, ist.

Das Glykogen und die Glykogenbildung.

Das Glykogen ist ein zuerst von BERNARD entdecktes, den Stärkearten oder Dextrinen nahe verwandtes Kohlehydrat von der allgemeinen Formel $m(C_6H_{10}O_5)$. Man betrachtet es als aus den, als Polyamylosen bezeichneten Maltoseanhydriden zusammengesetzt. Sein Molekulargewicht ist nicht bekannt, scheint aber sehr groß zu sein (GATIN-GRUZEWKA und v. KNAFFL-LENZ)⁸. Bei erwachsenen Tieren kommt das Glykogen in größter Menge in der Leber, in (prozentisch) kleinerer Menge in den Muskeln vor (BERNARD, NASSE). Es findet sich übrigens in den allermeisten Geweben des Tierkörpers, wenn auch nur in geringen Mengen. Sein Vorkommen in lymphoiden Zellen, Blut und Eiter ist schon in den vorigen Kapiteln besprochen worden, und es scheint ein regelmäßiger Bestandteil aller entwicklungsfähigen tierischen Zellen zu sein. In vielen embryonalen Geweben ist es, wie BERNARD und KÜHNE zuerst gezeigt haben, reichlich vorhanden und es kommt auch in rasch sich entwickelnden pathologischen Geschwülsten vor (HOPPE-SEYLER). Einzelne Tiere, wie Austern und gewisse Muscheln (BIZIO), Tännien und Askariden (WEINLAND)⁹ sind sehr reich an Glykogen. Auch im Pflanzenreiche, besonders in vielen Pilzen und in der Hefe kommt das Glykogen vor.

Die Menge des Glykogens in der Leber wie auch in den Muskeln hängt wesentlich von der Nahrung ab. Beim Hungern nimmt seine Menge stark ab,

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 33. ² SLOWTZOFF, HOFMEISTERS Beiträge 1; v. ZEYNEK, vgl. Zentralbl. f. Physiol. 15. ³ Vgl. v. GORUP-BESANÉZ, Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl. 1878, S. 711. ⁴ Bioch. Zeitschr. 24. ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 98, 116 u. 130. ⁶ PFLÜGERS Arch. 119. ⁷ Vgl. u. a. P. IONEN, Zeitschr. f. Kinderheilk. 38. ⁸ GATIN-GRUZEWKA, PFLÜGERS Arch. 103; v. KNAFFL-LENZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 46. ⁹ Zeitschr. f. Biol. 41. Die umfangreiche Literatur über Glykogen findet man bei E. PFLÜGER, „Glykogen“, 2. Aufl., Bonn 1905 und bei M. CREMER, „Physiologie des Glykogens“ in „Ergebn. d. Physiol.“, Jahrg. 1, Abt. 1. In dem Folgenden wird auch bezüglich der nicht besonders angeführten Literaturangaben auf diese zwei Arbeiten hingewiesen.

rascher bei kleineren als bei größeren Tieren und rascher in der Leber als in den Muskeln. Es verschwindet jedoch, wie C. VOIT, E. KÜLZ und besonders E. PFLÜGER¹ gezeigt haben, nie ganz vollständig im Hunger, indem hierbei nach PFLÜGER und besonders JUNKERSDORF stets eine Neubildung von Glykogen geschieht (PFLÜGER). Nach Aufnahme von Nahrung, besonders wenn diese reich an Kohlehydraten ist, wird die Leber wiederum reich an Glykogen, und die größte Menge davon soll dieses Organ nach KÜLZ im allgemeinen 14—16 Stunden nach der Nahrungsaufnahme enthalten. Der Gehalt der Leber an Glykogen kann nach Aufnahme von reichlichen Mengen Kohlehydraten 120—160‰ betragen, und bei Hunden, die besonders auf Glykogen gemästet wurden, fanden SCHÖNDORFF und GATIN-GRUZEWSKA in mehreren Fällen noch höhere Werte, sogar mehr als 180‰. Gewöhnlich ist der Glykogengehalt viel niedriger, 12 bis 30—40‰. Die höchste, bisher beobachtete Glykogenmenge in der Leber, 201,6‰, hat E. MANGOLD² beim Frosch beobachtet. Die Selachier, deren Lebern sehr reich an Fett sind, haben, in Übereinstimmung mit dem zwischen Glykogen und Fett in der Leber bestehenden Gegensatz, selbst bei gut ernährten Tieren nur einen verhältnismäßig niedrigen Gehalt an Glykogen in der Leber, 9,3 bis 23,8‰ (BOTTAZZI)³. Wie bei Tieren soll auch bei Pflanzen (Hefezellen) der Glykogengehalt von der Nahrung abhängig sein, und dementsprechend soll nach CREMER das in der Karenz bei der Selbstgärung der Hefe aus den Zellen verschwundene Glykogen nach dem Eintragen der letzteren in Zuckerlösung wieder auftreten.

Der Glykogengehalt der Leber (wie auch der Muskeln) hängt auch von der Ruhe und der Arbeit ab, indem er nämlich während der Ruhe wie im Winterschlaf zu-, während der Arbeit dagegen abnimmt. Angestrenzte Bewegung kann den Glykogengehalt der Leber in wenigen Stunden (bei Hunden) auf ein Minimum reduzieren. Das Muskelglykogen nimmt hierbei weniger stark als das Leberglykogen ab. Bei Kaninchen und Fröschen ist es indessen gelungen (KÜLZ, ZUNTZ und VOGELIUS, FRENTZEL u. a.), durch geeignete Strychninvergiftung die Tiere fast glykogenfrei zu machen, und zu demselben Ziele führt auch Hungern mit nachfolgender starker Arbeit. Durch mehrtägiges Hungern und nachfolgender Vergiftung mit Phlorrhizin konnten PFLÜGER und JUNKERSDORF praktisch glykogenfreie Hunde erhalten.

Eigenschaften. Das Glykogen stellt ein amorphes, weißes, geschmack- und geruchloses Pulver dar, kann aber bei vollständiger Reinheit durch geeignete Alkoholfällung auch als Stäbe und starre Prismen, die den Eindruck von Kristallen machen, erhalten werden (GATIN-GRUZEWSKA). Mit Wasser gibt es eine opalisierende Lösung, die beim Verdunsten auf dem Wasserbade mit einer, nach dem Erkalten wieder verschwindenden Haut sich überzieht. Wie mehrere andere Kolloide wandert, nach GATIN-GRUZEWSKA, das in Wasser gelöste reine Glykogen unter dem Einflusse des elektrischen Stromes zur Anode, an der es sich anhäuft. Nach BOTTAZZI⁴, welcher zu demselben Resultate gelangt ist, ändert dagegen ein wenig Säure oder Alkali das Verhalten, so daß das Glykogen isoelektrisch wird. Die wässrige Lösung ist dextrogyr und HUPPERT fand den Wert: $(\alpha) D = + 196,63$. Denselben Wert hat später GATIN-GRUZEWSKA für ganz reine Glykogenlösungen erhalten. Von Jod wird die Lösung, besonders nach Zusatz von etwas NaCl, weinrot gefärbt. Das Glykogen kann Kupferoxydhydrat in alkalischer Flüssigkeit in Lösung halten, reduziert aber dasselbe nicht. Eine Lösung von

¹ PFLÜGERS Arch. 119, wo man die diesbezügliche Literatur findet. Vgl. auch P. JUNKERSDORF ebenda 131, 186, 187 u. 197. ² PFLÜGERS Arch. 121. ³ Zitiert nach Bioch. Zentralbl. 7, S. 833. ⁴ F. BOTTAZZI, Chem. Zentralbl. 1909, 2, S. 1423; BOTTAZZI und G. D'ERRICO (PFLÜGERS Arch. 115) haben Untersuchungen über die Viskosität, die elektrische Leitfähigkeit und den Gefrierpunkt der Glykogenlösungen bei verschiedener Konzentration ausgeführt.

Glykogen in Wasser wird nicht von Quecksilberjodid-Jodkalium und Salzsäure, wohl aber von Alkohol (nötigenfalls nach Zusatz von etwas NaCl) oder von ammoniakalischem Bleiessig gefällt. Eine durch Kalihydrat (15% KOH) alkalisch gemachte, wässrige Glykogenlösung wird von dem gleichen Volumen Alkohol von 96% vollständig gefällt. Gerbsäure fällt ebenfalls das Glykogen. Mit Benzoylchlorid und Natronlauge erhält man einen weißen körnigen Niederschlag von benzoyliertem Glykogen. Das Glykogen wird durch Sättigung seiner Lösung mit Magnesium- oder Ammoniumsulfat bei gewöhnlicher Temperatur vollständig gefällt. Dagegen wird es nicht gefällt von Chlornatrium oder durch halbe Sättigung mit Ammoniumsulfat (NASSE, NEUMEISTER, HALLIBURTON, YOUNG)¹. Bei anhaltendem Sieden mit verdünnter Kalilauge von 1—2% kann das Glykogen mehr oder weniger verändert werden, insbesondere wenn es vorher der Einwirkung von Säure oder vom BRÜCKESchen Reagenze (vgl. unten) ausgesetzt gewesen ist (PFLÜGER). Durch Sieden mit starker Kalilauge (sogar von 36%) wird es dagegen nicht geschädigt (PFLÜGER). Von diastatischen Enzymen wird das Glykogen, je nach der Natur des Enzyms, in Maltose oder Glukose übergeführt. Verdünnte Mineralsäuren führen es in Glukose über. Als Zwischenstufen bei der Saccharifikation treten nach CHR. TEBB² verschiedene Dextrine auf, je nachdem die Hydrolyse mittelst Mineralsäuren oder Enzymen bewirkt wird. Bei dem Abbau durch den Bacillus macerans haben H. PRINGSHEIM und ST. LICHTENSTEIN³ ebenso wie SCHARDINGER³ (siehe Kapitel 3) beim Abbau der Stärke Hexa- und Tetraamylose nachweisen können. Das Glykogen verschiedener Tiere und verschiedener Organe soll nach PFLÜGER dasselbe sein. Dagegen steht es noch dahin, ob alles Glykogen in der Leber als freies vorkommt oder zum Teil an Eiweiß gebunden ist (PFLÜGER, NERKING). Die Untersuchungen von LOESCHCKE⁴ haben jedoch gezeigt, daß jedenfalls kein zwingender Grund zu der letztgenannten Annahme vorliegt.

Sowohl bei der Reindarstellung wie vor allem bei der quantitativen Glykogenbestimmung soll man in dem unmittelbar nach dem Tode des Tieres herausgenommenen Organ jede Enzymwirkung durch Einwirkung von siedendem Wasser oder starker Kalilauge verhindern. Aus den konzentrierten Wasserextrakten wird das Eiweiß durch abwechselnden Zusatz von Quecksilberjodid-Jodkaliumlösung und Chlorwasserstoffsäure (BRÜCKES Reagens) entfernt und dann das Glykogen mit 60 Vol.-Prozent Alkohol gefällt (BRÜCKES Verfahren). Weitere Reinigung durch wiederholtes Lösen und Fällern. Das Verfahren kann auch zur quantitativen Bestimmung dienen. Behufs quantitativer Bestimmung ist jedoch das PFLÜGERSche Verfahren besser. Man erhitzt das zerkleinerte Organ, bei Gegenwart von 30% Kalihydrat in dem Gemenge, 2—3 Stunden im Wasserbade und fällt, nach Verdünnung mit Wasser und Filtration, mit Alkohol. Das wieder gelöste Glykogen kann man teils polarimetrisch und teils nach vorausgegangener Invertierung als Zucker bestimmen. Die Alkalimethode eignet sich auch sehr gut zur Reindarstellung des Glykogens. Betreffend die detaillierte Ausführung der genannten Methoden wird auf das Werk von PFLÜGER: Das Glykogen und seine Beziehungen zur Zuckerkrankheit, 2. Aufl., Bonn 1905, und auf ausführlichere Handbücher hingewiesen.

Die große Bedeutung der Nahrung für den Glykogengehalt des Tierkörpers erweckt die Frage von dem Einfluß verschiedener Nährstoffe auf die Glykogenbildung. In dieser Hinsicht ist es sicher festgestellt, daß in erster Linie die Zuckerarten der Hexosereihe und deren Anhydride Dextrine und Stärke die Fähigkeit haben, den Glykogengehalt des Körpers zu vermehren. Die Wirkung des Inulins ist noch etwas zweifelhaft⁵. Sie ist jedenfalls nicht stark und dürfte nach OPPENHEIM vielleicht von in dem Magen abgespaltener Lävulose herrühren. Die Angaben über die Wirkung der Pentosen sind ebenfalls etwas strittig

¹ YOUNG, Journ. of Physiol. 22, wo die anderen Forscher zitiert sind. ² Journ. of Physiol. 22. ³ Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. 49. ⁴ PFLÜGERS Arch. 102. ⁵ MURA, Zeitschr. f. Biol. 32 und NAKASEKO, Amer. Journ. of Physiol. 4; ALF. OPPENHEIM, Zentralbl. f. Physiol. 27.

gewesen; man scheint aber nunmehr darüber einig zu sein, daß eine Glykogenbildung aus Pentosen¹ jedenfalls nicht bewiesen ist.

Die Hexosen und die von ihnen hergeleiteten Kohlehydrate besitzen indessen nicht alle die Fähigkeit einer Glykogenbildung oder Glykogenanhäufung in gleich hohem Grade. Am kräftigsten wirken Glukose und Lävulose, welch letztere, wie auch gewisse andere Monosaccharide, wie z. B. die d-Sorbose, von der Leber in Glukose übergeführt werden kann. Nach C. VOIR² und seinen Schülern hat der Traubenzucker eine kräftigere Wirkung als der Rohrzucker, während der Milchzucker schwächer (bei Kaninchen und Hühnern) als Glukose, Lävulose, Rohrzucker oder Maltose wirkt.

Das Fett dürfte wohl als Material der Glykogenbildung bei niederen Tieren dienen können, wenn auch die Angaben hierüber noch strittig sind³. Das Glyzerin kann auch bei höheren Tieren ein kräftiger Glykogenbildner sein, wogegen man noch keine ganz sicheren Gründe für eine Glykogenbildung bei ihnen aus dem zweiten Komponenten der Fette, nämlich den Fettsäuren, kennt. Es ist wohl auch eine allgemeine Erfahrung, daß das Fett, trotz der Möglichkeit einer Kohlehydratbildung aus Glyzerin, nicht den Glykogengehalt der Leber oder des Tierkörpers überhaupt erhöht. Wie schon oben bemerkt wurde, besteht auch ein Antagonismus zwischen Glykogen und Fett derart, daß bei großem Reichtum an Fett der Glykogengehalt klein ist und umgekehrt.

Die Frage, ob die Proteinstoffe die Fähigkeit haben, den Glykogengehalt der Leber oder des Tierkörpers zu vermehren, ist ebenfalls lange unentschieden gewesen. Seitdem man aber nunmehr weiß (vgl. unten), daß Glukose in reichlicher Menge aus Eiweiß entstehen kann, ist eine Glykogenbildung aus Eiweiß schon aus theoretischen Gründen anzunehmen, und sie ist auch durch besondere Versuche direkt bewiesen worden. PFLÜGER und JUNKERSDORF⁴ fütterten Hunde, welche vorher durch Hunger und Phlorrhizininjektionen fast glykogenfrei gemacht worden waren, reichlich mit Kabliaufleisch und fanden dann so reichliche Glykogenmengen (6,46% in der Leber und 1% in den Muskeln), daß eine Neubildung von Glykogen unzweifelhaft war. Durch besondere Kontrollversuche mit Fettfütterung konnten sie ferner zeigen, daß das Glykogen nicht aus Fett entstanden war, sondern unzweifelhaft von dem Eiweiß herrühren mußte. Es ist wohl also unzweifelhaft, daß Glykogen aus Eiweiß entstehen kann.

Außer den genannten Nahrungsstoffen gibt es eine Menge von anderen Stoffen, nach deren Einführung in den Körper man glaubt, einen vermehrten Glykogengehalt der Leber beobachtet zu haben. Hierher gehören Erythrit, Querzit, Dulzit, Mannit, Inosit, Äthylen- und Propylenglykol, Glukuronsäureanhydrid, Zuckersäure, Schleimsäure, weinsaures Natrium, Saccharin, Isosaccharin und Harnstoff. Auch Ammoniumkarbonat, Glykokoll und Asparagin sollen nach RÖHMANN einen vermehrten Glykogengehalt der Leber hervorrufen können. Nach NEBELTHAU können auch andere Ammoniaksalze und einige Amide, ferner gewisse Narkotika, Hypnotika und Antipyretika eine Vermehrung des Glykogengehaltes in der Leber bewirken⁵.

Über einige, in Perfusionsversuchen an Lebern als Glykogenbildner wirksame Stoffe soll unten berichtet werden.

In welcher Weise alle nun aufgezählten Stoffe, vorausgesetzt daß sie den Glykogengehalt der Leber wirklich vermehren können, hierbei wirken, ist unmöglich zu sagen. Einige üben vielleicht eine hemmende Wirkung auf die Umsetzung des Glykogens in der Leber aus, während andere vielleicht als leichter verbrennlich das Glykogen vor der Verbrennung schützen. Einige regen vielleicht die Leberzellen zu einer lebhafteren Glykogenbildung an, während andere das Material liefern, aus dem das Glykogen gebildet wird, und also Glykogenbildner im eigentlichen Sinne des Wortes sind.

¹ SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 32; NEUBERG und WOHLGEMUTH ebenda 35; J. FRENTZEL, PFLÜGERS Arch. 56. Vgl. im übrigen PFLÜGER l. c. und CREMER l. c. ² Zeitschr. f. Biol. 28. ³ BOUCHARD et DESGREZ, Compt. Rend. 130; COUVREUR, Compt. rend. soc. biol. 47; Y. KOTAKE und Y. SERA, Zeitschr. f. physiol. Chem. 62. ⁴ PFLÜGERS Arch. 131. ⁵ RÖHMANN, PFLÜGERS Arch. 39; NEBELTHAU, Zeitschr. f. Biol. 28.

Frägt man, in welcher Weise ein Stoff überhaupt eine Glykogenanhäufung in der Leber bewirken könne, so hat man sich zunächst zu erinnern, daß in der Leber sowohl eine Neubildung von Glykogen wie auch ein Verbrauch von solchem stattfindet. Ein Nährstoff könnte dementsprechend entweder das Material sein, aus welchem das Glykogen entsteht, oder er könnte in irgend einer Weise den Verbrauch des aus anderem Material entstandenen Glykogens herabsetzen, oder er könnte endlich in beiderlei Weise wirken.

In früherer Zeit standen auch in der Tat zwei Theorien für die Wirkung der Kohlehydrate einander gegenüber. Nach der einen, der Anhydridtheorie, würde das Glykogen durch Synthese unter Wasseraustritt aus der Glukose in der Leber entstehen. Nach der anderen, der Ersparnistheorie, würde alles Glykogen aus Eiweiß entstehen, welches dabei in einen stickstoffhaltigen und einen stickstofffreien Anteil sich spaltete, welcher letzterer zu Glykogen sein würde. Die Kohlehydrate sollten nach dieser Theorie nicht direkt in Glykogen übergehen, sondern nur in der Weise wirken, daß sie das Eiweiß und das aus ihm entstandene Glykogen sparten.

Glykogenbildner. Daß die Kohlehydrate „echte“ Glykogenbildner und also ein Material sind, aus welchem das Glykogen entsteht, haben schon längst C. und E. VOIT und ihre Schüler und dann viele andere bewiesen. Die erstgenannten zeigten nämlich, daß nach Aufnahme von großen Kohlehydratmengen die im Körper aufgespeicherte Glykogenmenge bisweilen so groß werden kann, daß sie, unter der Annahme einer Glykogenbildung aus Eiweiß, lange nicht durch das in der gleichen Zeit zersetzte Eiweiß hätte gedeckt werden können, und in diesen Fällen muß man also eine Glykogenbildung aus dem Kohlehydrate annehmen. Solche echte Glykogenbildner sind nach CREMER wahrscheinlich nur die gärenden Zucker der Sechskohlenstoffreihe resp. die Di- und Polysaccharide. Gegenwärtig hat man jedenfalls nur Glukose, Lävulose, in viel geringerem Maße Galaktose (WEINLAND)¹ und auch d-Mannose (CREMER) als echte Glykogenbildner zu bezeichnen. Andere Monosaccharide können nach CREMER zwar die Glykogenbildung in positivem Sinne beeinflussen, gehen aber nicht in Glykogen über und sind demnach nur Pseudoglykogenbildner.

Die Poly- und Disaccharide können erst nach vorausgegangener Spaltung in die entsprechenden gärenden Monosaccharide zur Glykogenbildung dienen. Dies gilt wenigstens von dem Rohrzucker und Milchzucker, welche vorerst im Darne invertiert werden müssen. Diese zwei Zuckerarten können deshalb auch nicht, wie die Glukose und Lävulose, nach subkutaner Einführung als Glykogenbildner dienen, sondern gehen fast vollständig in den Harn über (DASTRE, FR. VOIT, E. FOLKMAR). Von der Maltose, welche durch ein im Blute vorhandenes Enzym invertiert werden kann, geht dagegen nur wenig in den Harn über (DASTRE und BOURQUELOT u. a.), und sie kann, wie die Monosaccharide, selbst nach subkutaner Injektion für die Glykogenbildung verwertet werden (FR. VOIT)². Von den Disacchariden sind übrigens die Maltose und der Rohrzucker starke Glykogenbildner, während der Milchzucker nur eine schwache Wirkung hat.

Glykogenbildung in der Leber. Die Fähigkeit der Leber, Glykogen aus Monosacchariden zu bilden, ist in interessanter und direkter Weise von K. GRUBE in Perfusionsversuchen mit Lösungen verschiedener Kohlehydrate und ferner auch von J. PARNAS und J. BAER³ mit anderen Stoffen, die Zuckerbildner sind, bewiesen worden. In solchen Perfusionsversuchen an Schildkröten-

¹ E. VOIT, Zeitschr. f. Biol. 25, S. 543 und C. VOIT ebenda 28. Vgl. ferner KAUSCH und SOGIN, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 31; WEINLAND, Zeitschr. f. Biol. 40 u. 38; CREMER ebenda 42 und Ergebn. d. Physiol. 1. ² DASTRE, Arch. de Physiol. (5) 3, 1891; DASTRE und BOURQUELOT, Compt. Rend. 98; FRITZ VOIT, Verhandl. d. Gesellsch. f. Morph. u. Physiol. in München 1896 und Deutsch. Arch. f. klin. Med. 58; FOLKMAR, Chem. Zentralbl. 1923, III, S. 1291. Über Glykogenbildung nach intravenöser Zuckereinjektion vgl. man E. FREUND und H. POPPER, Bioch. Zeitschr. 41. ³ K. GRUBE, PFLÜGERS Arch. 118, 121, 122, 126 u. 139; PARNAS und BAER, Bioch. Zeitschr. 41.

lebern bewirkte nämlich Glukose eine reichliche, Lävulose und Galaktose eine weniger reichliche Glykogenbildung. Als wirksam haben sich ferner erwiesen: Glyzerin, Glyzerinaldehyd, Milchsäure, Äthylenglykol, Glykolaldehyd und Glykolaldehydkarbonsäure. Unwirksam waren Pentosen, Disaccharide, Kasein und Aminosäuren (Glykokoll, Alanin und Leuzin). H. BARRENSCHEEN¹, welcher ähnliche Versuche an überlebenden Warmblüterlebern angestellt hat, fand ebenfalls, daß Glukose und Lävulose, nicht aber Galaktose und Maltose unter diesen Verhältnissen Glykogen liefern. Zu den Durchblutungsversuchen ist jedoch zu bemerken, daß die negativen Resultate gar nicht zeigen, daß die so geprüften Stoffe nicht im Tierkörper, wo die Verhältnisse ganz andere sind, positiv wirken können (vgl. unten).

Nachdem PAVY² als erster das Vorkommen einer Kohlehydratgruppe in dem Ovalbumin nachgewiesen hatte, und nachdem dann späteren Forschern die Abspaltung von Glukosamin aus dieser und einigen anderen Proteinsubstanzen gelungen war (vgl. Kapitel 2), entstand die Frage, ob auch dieser Aminozucker der Glykogenbildung dienen könne. Die in dieser Richtung von mehreren Seiten ausgeführten Untersuchungen haben bisher keine sicheren Anhaltspunkte für die Annahme einer Glykogenbildung aus dem Glukosamin geliefert³. Ob, und in dem Falle, in welchem Umfange Glykoproteide überhaupt an der Glykogenbildung sich beteiligen, ist gegenwärtig nicht bekannt.

Die Glykogenbildung aus Zucker scheint eine allgemeine Funktion der Zellen zu sein und dementsprechend sind alle Körperzellen als Glykogenspeicher zu betrachten. Besonders wichtig sind in dieser Hinsicht die Muskeln, die ebenfalls, wie direkte Perfusionsversuche erwiesen haben, Glykogen aus Zucker bilden. Der Prozentgehalt der Muskeln an Glykogen ist allerdings regelmäßig bedeutend niedriger als der der Leber; infolge der großen Masse der ersteren kann indessen die Gesamtmenge Glykogen in der ganzen Muskelmasse ebenso groß oder noch größer als die in der Leber sein.

Die Leber ist ein Zentralorgan des Kohlehydratstoffwechsels, dem infolge seiner anatomischen Lage in erster Linie die Aufgabe zukommt, die aus dem Darmkanale resorbierte Glukose, in dem Maße wie sie nicht direkt zu anderen Zwecken verwendet wird, in Glykogen umzuwandeln und als Reservenährstoff zurückzuhalten.

Leber und Glykogenbildung. Daß die Leber hierbei jedoch nicht das allein wirksame Organ ist, zeigen schon mit großer Wahrscheinlichkeit die Versuche an Tieren mit der sog. ECKSchen Fistel. Bei der ECKSchen Fisteloperation wird die Vena portae nahe am Leberhilus unterbunden, an der Vena cava inferior festgenäht und eine Öffnung zwischen beiden etabliert, so daß das Pfortaderblut mit Umgehung der Leber direkt in die Vena cava fließt. Bei in dieser Art operierten Tieren wird der Kohlehydratstoffwechsel nicht wesentlich gestört, wobei zu beachten ist, daß die Leber allerdings durch die Arteria hepatica mit Blut versorgt wird. Mehr beweisend sind die Versuche von N. BURDENKO⁴, welche zeigen, daß bei Kompression von sowohl der Vena portae wie der Arteria hepatica von dem eingegebenen Zucker noch erhebliche Mengen vom Organismus assimiliert resp. ausgenutzt werden können. Daß auch andere Organe, wie z. B. die Muskeln, Glykogenspeicher sind, ist übrigens schon in dem Vorigen erwähnt worden.

Das Glykogen kann natürlich wie andere Kohlehydrate im Körper in Fett umgewandelt werden. Das in der Leber aufgestapelte Glykogen wird aber nach

¹ Bioch. Zeitschr. 58. ² The Physiology of the Carbohydrates. London 1894. ³ FABIAN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 27; FRÄNKEL und OFFER, Zentralbl. f. Physiol. 13; CATHCART, Zeitschr. f. physiol. Chem. 39; BIAL, Berl. klin. Wochenschr. 1905; J. FORSCHBACH, HOFMEISTERS Beiträge 8; KURT MEYER ebenda 9; K. STOLTE ebenda 11. ⁴ MALYS Jahresber. 43.

Maßgabe des Bedürfnisses wieder in Zucker zurückverwandelt und den verschiedenen Organen mit dem Blute zugeführt. Die zuerst von CLAUDE BERNARD beobachtete postmortale Zuckerbildung in der Leber führte ihn zu der Annahme einer Zuckerbildung aus Glykogen in der Leber auch im Leben; und diese Ansicht, welcher auch andere hervorragende Forscher beitraten, führte zu zahlreichen Untersuchungen, durch welche man diese Anschauung sowohl zu bestätigen wie zu widerlegen suchte¹. Es dürfte überflüssig sein, auf diese Untersuchungen, welche nunmehr hauptsächlich historisches Interesse haben, hier des näheren einzugehen, denn ein hinreichender Beweis für die Möglichkeit einer vitalen Zuckerbildung aus dem Glykogen liegt schon darin, daß es, wie wir unten finden werden, Gifte und operative Eingriffe gibt, welche eine erhebliche Zuckerausscheidung bewirken können, aber nur in dem Falle, daß die Leber glykogenhaltig ist.

Eine vitale Zuckerbildung auf Kosten des Leberglykogens betrachtet man auch allgemein als sicher bewiesen. Da die von Blut und Lymphe befreite Leber ein diastatisches Enzym enthält, welches kräftig verzuckernd auf Glykogen wirkt, betrachtet man allgemein die vitale Zuckerbildung als eine durch die Leberdiastase bewirkte enzymatische Umwandlung des Leberglykogens. Nach E. LANGFELDT² liegt das Optimum für diese Diastasewirkung bei Gegenwart von Chlornatrium bei $p_H = 6,8$ und nach O. HOLMBERGH³ bei 6,9. Einzelne Forscher⁴ haben allerdings die Verzuckerung des Glykogens durch eine besondere Tätigkeit des Protoplasmas erklären wollen, aber ohne hinreichende Gründe.

In welcher Beziehung steht nun die unter verschiedenen Verhältnissen, wie bei Diabetes mellitus, bei gewissen Vergiftungen, Läsionen des Nervensystems usw. auftretende vitale Zuckerbildung bzw. Zuckerausscheidung mit dem Harn zu dem Leberglykogen und den Funktionen der Leber?

Es entspricht weder dem Plane noch dem Umfange dieses Buches, auf die verschiedenen Ursachen einer Hyperglykämie bzw. Glykosurie und des Diabetes hier des näheren einzugehen. Das Auftreten von Traubenzucker im Harn ist nämlich ein Symptom, welches bei verschiedenen Gelegenheiten wesentlich verschiedene Ursachen haben kann. Es können hier nur einige der wichtigeren Gesichtspunkte ganz kurz besprochen werden.

Hyperglykämie, Glykosurie und Diabetes. Das Blut enthält stets etwas Zucker, beim Menschen als Mittel etwas weniger als 1⁰/₁₀₀, während der Harn höchstens Spuren von Zucker enthält. Wenn aber der Zuckergehalt des Blutes über diesen Mittelwert steigt, kann, bisweilen schon bei ziemlich geringer, in anderen Fällen erst bei stärkerer Steigerung, Zucker in den Harn übergehen. Die Nieren haben also bis zu einem gewissen Grade die Fähigkeit, den Übergang des Blutzuckers in den Harn zu verhindern, und hieraus folgt also, daß eine Zuckerausscheidung durch den Harn ihre Ursache teils darin haben kann, daß die obige Fähigkeit der Nieren herabgesetzt bzw. aufgehoben ist, und teils darin, daß der Zuckergehalt des Blutes abnorm vermehrt wird.

Permeabilität der Nieren für Zucker. Für die Frage von der Fähigkeit der Nieren, den Blutzucker zurückzuhalten, sind die Untersuchungen von H. J. HAMBURGER und R. BRINKMAN⁵ sehr bedeutungsvoll. In Durchströmungs-

¹ Bezüglich der älteren Literatur vgl. man BERNARD, *Leçons sur le diabète*, Deutsch. von POSNER. 1878; SEEGEN, *Die Zuckerbildung im Tierkörper*. 2. Aufl. Berlin 1900; M. BIAL, *Pflügers Arch.* 55, S. 434; BOCK und HOFFMANN, vgl. SEEGEN l. c.; KAUFMANN, *Arch. de Physiol.* (5) 8; PAVY, *Journ. of Physiol.* 29; MINKOWSKI, *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.* 21; SCHENCK, *Pflügers Arch.* 57. ² *Journ. of biol. Chem.* 46. ³ *Zeitschrift f. physiol. Chem.* 134. ⁴ Man vgl. hierüber DASTRE, NOEL-PATON, E. CAVAZZANI, deren Arbeiten neben anderen bei F. PICK, *HOFMEISTERS Beiträge* 3, S. 182, zitiert sind und MC GUITAN und BROOKS, *Amer. Journ. of Physiol.* 18; R. G. PEARCE ebenda 25. ⁵ *Bioch. Zeitschr.* 88, 94 u. 128 und HAMBURGER, *Brit. med. Journ.* 1919.

versuchen mit RINGER-Lösung an Froschnieren fanden sie nämlich, daß das Retentionsvermögen der Niere für Glukose in hohem Grade von kleinen Änderungen in der Zusammensetzung der Durchströmungsflüssigkeit, namentlich in der Relation zwischen CaCl_2 und NaHCO_3 abhängig ist. Bei einer bestimmten Zusammensetzung der Lösung konnte aller Zucker von dem Glomerulusepithel zurückgehalten werden, während bei anderen Mischungen größere oder kleinere Zuckermengen durchtraten. Andere Zuckerarten, wie Lävulose, Mannose, Galaktose, l-Glukose und Laktose, welche letztere ein größeres Molekül hat, wurden dagegen durchgelassen unter denselben Bedingungen, welche ein vollständiges Zurückhalten der Glukose ermöglichten, und das Epithel hat also eine spezifische Wirkung auf die Glukose. Wird aber der Gehalt des Plasmas an diesem Zucker erhöht, so gehen steigende Mengen desselben in den Harn über.

Nierendiabetes. Eine veränderte Durchlässigkeit der Niere für den Zucker muß also eine wichtige Ursache einer Glykosurie sein können, und eine solche Form von Glykosurie soll nach v. MERING, MINKOWSKI u. a. der Phlorrhizindiabetes¹ sein. v. MERING hat gefunden, daß beim Menschen und bei Tieren nach Verabreichung von dem Glukoside Phlorrhizin eine starke Glykosurie auftritt. Der hierbei ausgeschiedene Zucker stammt nicht allein von dem Zuckerkomponenten des Glukosides her. Er wird im Tierkörper gebildet, teils aus Kohlehydraten, in erster Linie aus dem Glykogen, und teils, wenigstens bei anhaltendem Hungern, aus den infolge des stark gesteigerten Eiweißumsatzes (LUSK) reichlicher zerfallenden Proteinstoffen des Tierkörpers. Inwieweit auch eine Zuckerbildung aus Fett vorkommt, ist umstritten. Im Hunger kann bei Phlorrhizintieren das Glykogen praktisch vollständig verschwinden, und es findet eine starke Fettwanderung zu der Leber statt. Beim Phlorrhizindiabetes ist nach MINKOWSKI der Zuckergehalt des Blutes nicht vermehrt, sondern eher herabgesetzt. Es findet also regelmäßig nicht eine Hyperglykämie statt, dagegen kommt bisweilen eine Hypoglykämie vor. Diese Hypoglykämie ist indessen nur für den Phlorrhizin-Hungerversuch charakteristisch, und nach den Untersuchungen von JUNKERSDORF und P. TÖRÖK kommt sie nicht bei vollwertig ernährten Hunden nach Phlorrhizinvergiftung vor. Unter diesen Verhältnissen kann auch der Glykogengehalt der Leber normal sein. Ein Beweis für eine direkte Beteiligung der Niere bei dieser Form von Diabetes liegt darin, daß nach Injektion von Phlorrhizin in die Nierenarterie der einen Seite der von der entsprechenden Niere abgesonderte Harn früher und stärker zuckerhaltig wird als der der anderen Niere (ZUNTZ). Besondere, von PAVY, BRODIE und SIAU ausgeführte Versuche mit phlorrhizinhaltigem Blut und überlebenden Nieren sprechen ebenfalls dafür, daß das Phlorrhizin auf die Nieren wirkt und zu demselben Schlusse führen auch neuere Untersuchungen von H. J. HAMBURGER². Diese Beobachtungen schließen jedoch nicht die Möglichkeit aus, daß das Phlorrhizin auch auf die Leber wirkt. Eine solche Wirkung ist im Gegenteil durch Untersuchungen von BARRENSCHEEN³ wie auch durch die von JUNKERSDORF und TÖRÖK⁴ wahrscheinlich geworden.

Salzglykosurie. Eine andere Form von Glykosurie, welche gewisse Forscher mit einer vermehrten Permeabilität der Nieren im Zusammenhang gestellt haben (UNDERHILL und Mitarbeiter), ist die zuerst von BOCK und HOFFMANN⁵

¹ Bezüglich der Literatur über Phlorrhizindiabetes vgl. man: v. MERING, Zeitschr. f. klin. Med. 14 u. 16; MINKOWSKI, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 31; LUSK, Zeitschr. f. Biol. 36 u. 42; PAVY, Journ. of Physiol. 20 und mit BRODIE und SIAU 29; N. ZUNTZ, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1895; STILES und LUSK, Amer. Journ. of Physiol. 10; LUSK ebenda 22; A. ERLANDSEN, Bioch. Zeitschr. 23 u. 24. Vgl. auch die Monographien über Diabetes. ² Bioch. Zeitschr. 128. ³ Ebenda 58. ⁴ PFLÜGERS Arch. 204. ⁵ C. BOCK und F. A. HOFFMANN, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1871; M. FISCHER, University of California publications, Physiol. 1903 u. 1904 und PFLÜGERS Arch. 106 u. 109; F. P. UNDERHILL und O. CLOSSON, Amer. Journ. of Physiol. 15 und Journ. of biol. Chem. 4; J. S. KLEINER ebenda 4 und L.M.C. DANELL ebenda 29.

nach intravaskulärer Einführung von großen Mengen 1 $\frac{1}{6}$ iger Kochsalzlösung beobachtete Glykosurie. Der wirksame Bestandteil des NaCl ist hierbei das Na-Ion, und die Wirkung kann, wie MARTIN FISCHER als erster zeigte, durch das Ca-Ion, wie durch Injektion von CaCl₂-haltiger Kochsalzlösung, wieder aufgehoben werden. Es gibt aber auch Forscher, welche diese Glykosurie in Beziehung zu einer Reizung des Zuckerzentrums (siehe unten) haben bringen wollen, und die Frage ist noch etwas unklar. Man ist aber recht allgemein der Ansicht, daß bei dieser Form von Glykosurie eine veränderte Permeabilität der Nieren das Wesentliche ist. Ob die sog. Schwangerschaftsglykosurie ein Nierendiabetes ist oder nicht, darüber ist man nicht einig, sie ist aber jedenfalls meistens nicht mit Hyperglykämie verbunden.

Sieht man von diesen drei Arten von Glykosurie — dem Phlorrhizindiabetes, der Salzglykosurie und der Schwangerschaftsglykosurie — und auch vielleicht von durch gewisse Nierengifte erzeugten Glykosurien ab, so rühren wohl sonst, soweit bekannt, die übrigen Formen von Glykosurie oder Diabetes von einer Hyperglykämie her.

Eine *Hyperglykämie* kann aber ihrerseits auf verschiedene Weise zustande kommen. Sie kann also z. B. daher rühren, daß dem Körper von außen mehr Zucker zugeführt wird als er zu bewältigen vermag.

Alimentäre Glykosurie. Die Fähigkeit des Tierkörpers, die verschiedenen Zuckerarten zu assimilieren, ist selbstverständlich keine unbegrenzte. Wenn man auf einmal eine so große Menge Zucker in den Darmkanal einführt, daß man die sog. Assimilationsgrenze (vgl. Kapitel 9 über die Resorption) überschreitet, so geht der im Überschuß resorbierte Zucker in den Harn über. Man bezeichnet diese Form von Glykosurie als alimentäre, und sie rührt daher, daß auf einmal mehr Zucker in das Blut hineingelangt als die Leber und die anderen Organe bewältigen können.

Wie die Leber bei dieser gewissermaßen physiologischen, alimentären Glukosurie all den ihr zugeführten Zucker nicht in Glykogen umzuwandeln vermag, so kann auch unter pathologischen Verhältnissen sogar bei einer mäßigen, von einem Gesunden leicht zu bewältigenden Kohlehydratzufuhr (von z. B. 100 g Glukose), eine Glykosurie dadurch zustande kommen, daß die Assimilationsgrenze herabgesetzt ist. Dies ist unter anderem der Fall bei verschiedenen Zerebralfaffektionen und gewissen chronischen Vergiftungen. Zu dieser Form von Glykosurien würde auch nach einigen Forschern die leichtere Form von Diabetes, in welcher der Zucker nach möglichster Ausschaltung der Kohlehydrate aus der Nahrung aus dem Harn verschwindet, zu rechnen sein.

Eine Hyperglykämie, welche zu einer Glykosurie führt, kann ferner dadurch zustande kommen, daß innerhalb des Tierkörpers eine übermäßige oder plötzlich gesteigerte Zuckerbildung aus Glykogen oder anderen Stoffen stattfindet.

Hunger- und Säureglykosurie. Eine solche Form von Glykosurie ist vielleicht die bei hungernden Tieren auftretende, die nach Untersuchungen von H. ELIAS und L. KOLB im Zusammenhange mit der Säuerung des Blutes beim Hungern zu stehen scheint. Diese Hyperglykämie konnte nämlich durch Eingabe von Alkali beseitigt werden, während umgekehrt nach ELIAS¹ schon sehr kleine Säuremengen eine hepatogene Hyperglykämie hervorrufen können. Zufuhr von Säure scheint in der Tat das Glykogen der Leber zu mobilisieren, während Zufuhr von Alkali die entgegengesetzte Wirkung hat. Schon PAVY und BYWATERS² hatten gefunden, daß die Injektion von Säure in die Portalvene den postmortalen Glykogenabbau in der Leber beschleunigt, während Injektion von Alkali in umgekehrter Weise wirkt, und es haben dann später J. MURLIN

¹ ELIAS, Bioch. Zeitschr. 48; mit KOLB ebenda 52. ² Journ. of Physiol. 41.

und Mitarbeiter¹ die Wirkung von Säure und Alkalikarbonat bei pankreaslosen Hunden studiert. Sie fanden, daß bei solchen Tieren Natriumkarbonat per os oder intravenös zugeführt die Glykosurie herabsetzt, während Chlorwasserstoffsäure per os oder subkutan eingeführt eine entgegengesetzte Wirkung hat. Nach LANGFELDT² soll die Wirkung der Säure darin bestehen, daß sie die für die Wirkung der Leberdiastase weniger günstige Reaktion der Leber, $p_H = 7,33$ zu dem Optimum 6,8 ändert.

Für die Frage von der Säurehyperglykämie sind auch die Untersuchungen von ABDERHALDEN und E. WERTHEIMER³ über den Einfluß der Ernährung auf dieselbe von großem Interesse. Die Verfasser fütterten Kaninchen teils mit Hafer und teils mit Grünfutter. In der Hafernahrung überwiegen die Säuren (sauere Nahrung) und im Grünfutter die Basen (basische Nahrung), und im ersten Falle findet deshalb eine Verminderung der Alkalireserve (also eine relative Azidosis) und im zweiten Falle das Gegenteil statt. Nach subkutaner Einführung von denselben Glukosemengen war dann bei den sauer ernährten Tieren die Hyperglykämie maximal, während sie bei den basisch ernährten nur schwach ausgeprägt war. Ähnlich waren die Resultate bei kohlehydratarm oder -frei und bei kohlehydratreich gefütterten Ratten. In ersterem Falle trat, wie es scheint, wie im Hunger eine relative Azidosis auf, und die Tiere zeigten nach subkutaner Glukosezufuhr eine weit stärkere Hyperglykämie als die kohlehydratreich ernährten Kontrolltiere.

Zuckerstichglykosurie. Zu der Gruppe von Glykosurien, welche durch eine infolge gesteigerter Zuckerbildung auftretende Hyperglykämie hervorgerufen werden, gehört die nach dem BERNARDSchen Zuckerstiche, der Piqûre, auftretende Glykosurie. Die in diesem Falle auftretende Hyperglykämie rührt von einem gesteigerten Umsatz des Leberglykogens her, was daraus hervorgeht, daß der Zuckerstich ohne Wirkung ist, wenn die Leber durch Hungern oder in anderer Weise glykogenfrei gemacht worden ist. Es handelt sich hier um einen Reiz, welcher das Zuckerzentrum trifft und zu einer gesteigerten Zuckerbildung auf Kosten des Leberglykogens führt.

Adrenalinglykosurie. Die Glykosurie nach dem Zuckerstiche steht in naher Beziehung zu der Adrenalinglykosurie, bei welcher ebenfalls das Glykogen unter Zuckerbildung aus der Leber verschwindet. Daß eine nahe Beziehung der nach dem Zuckerstiche auftretenden Hyperglykämie und Glykosurie zu den Nebennieren besteht, folgt daraus, daß der Zuckerstich nach der Exstirpation beider Nebennieren wirkungslos bleibt. Bei Ratten fand SCHWARZ nach einer solchen doppelseitigen Nebennierenexstirpation die Leber glykogenfrei, und er betrachtete diesen Mangel an Glykogen als den Grund, warum die Piqûre unter diesen Verhältnissen unwirksam war. Nach KAHN und STARKENSTEIN⁴ müssen aber die Verhältnisse anders liegen, denn sie fanden, daß Kaninchen die doppelseitige Exstirpation der Nebennieren ein Jahr überleben können, daß die Leber dabei einen normalen Glykogengehalt haben kann und daß der Zuckerstich trotzdem unwirksam ist. Dagegen bewirkte Adrenalin bei solchen Tieren Glykosurie⁵.

Man nimmt recht allgemein an, daß der Reiz, welcher das Zuckerzentrum im vierten Ventrikel trifft, durch den Sympathicus die Nebennieren erreicht und eine Adrenalinsekretion hervorruft, welche die Zuckerbildung aus Glykogen steigert. Der Mechanismus der Zuckerstichglykosurie ist allerdings noch in einigen Punkten unklar, man kann aber nicht bezweifeln, daß zwischen Leber

¹ Journ. of biol. Chem. 27 u. 28. ² Journ. of biol. Chem. 46. ³ PFLÜGERS Arch. 206 u. 207. ⁴ SCHWARZ, PFLÜGERS Arch. 134; A. MAYER, Compt. rend. soc. biol. 58; KAHN und STARKENSTEIN, PFLÜGERS Arch. 139; KAHN ebenda 140; STARKENSTEIN, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther. 10. ⁵ Vgl. besonders KAHN, PFLÜGERS Arch. 169, wo man auch die Literatur findet.

und Nebennieren nahe Beziehungen bestehen, und die Zuckerstichglykosurie wird auch recht allgemein als eine Adrenalinglykosurie betrachtet. Ähnliches gilt von der Glykosurie nach Splanchnicusreizung und auch von mehreren anderen Glykosurien. Als ein Moment bei dem Auftreten der Adrenalinglykosurie kommt auch bei Warmblütern nach H. ELIAS und U. SAMMARTINO¹ die dabei entstehende Säurebildung in Betracht. Belege für eine solche Ansicht haben auch A. GOTTSCHALK und E. POHLE² geliefert. Man vergleiche auch unten den Antagonismus zwischen Adrenalin und Insulin.

Als durch Reizung des Zuckerzentrums bedingte Glykosurien betrachten viele Forscher auch die nach Auftreten von Dyspnoe³ aus verschiedenen Gründen und die nach gewissen Vergiftungen, wie mit Kohlenoxyd, Curare, Äther, Chloroform, Strychnin, Morphin, Piperidin u. a. auftretenden Glykosurien. Daß auch in vielen solchen Fällen die Glykosurie durch einen gesteigerten Umsatz des Leberglykogens hervorgerufen wird, ist nicht zu bezweifeln. Inwieweit in anderen Fällen, wie z. B. bei der Vergiftung mit Kohlenoxyd, eine Zuckerbildung auch aus anderem Material (Eiweiß?) vorkommt, kann man noch nicht sicher sagen.

Eine Hyperglykämie und Glykosurie kann auch dadurch zustande kommen, daß die Fähigkeit des Tierkörpers, den Zucker zu verbrennen oder zu verwerten bzw. in Glykogen umzusetzen, herabgesetzt ist. Auch unter diesen Verhältnissen muß der Zucker im Blute sich anhäufen können, und durch solche Vorgänge erklärt man allgemein die Entstehung des Pankreasdiabetes und der schweren Formen von Diabetes mellitus.

Pankreasdiabetes. Die Untersuchungen von MINKOWSKI und v. MERING, DOMINICIS und später auch von vielen anderen Forschern⁴ haben gezeigt, daß man bei mehreren Tieren und besonders beim Hunde durch totale oder fast totale Pankreasexstirpation einen Diabetes der schwersten Art hervorrufen kann. Wie beim Menschen in den schwersten Formen des Diabetes, so findet auch bei Hunden mit Pankreasdiabetes eine reichliche Zuckerausscheidung auch bei vollständigem Ausschluß der Kohlehydrate aus der Nahrung und im Hunger statt. Bei Vögeln tritt nach KAUSCH dagegen nach der Pankreasexstirpation regelmäßig zwar Hyperglykämie, aber keine Glykosurie auf.

Daß die Leber in naher Beziehung zu dem Pankreasdiabetes steht, geht aus mehreren wichtigen Beobachtungen hervor; und eine Ursache dieser Hyperglykämie liegt, wie man angenommen hat, in der Unfähigkeit der Leber, das Glykogen in genügendem Grade aus dem Zucker aufzubauen. Nach der Pankreasexstirpation verschwindet das Leberglykogen bis auf Spuren rasch. Dies könnte wohl anscheinend von einem gesteigerten Glykogenverbrauch herrühren, kann aber auch auf einer verminderten Glykogenbildung beruhen. Der Zucker geht nämlich, jedenfalls zum Teil, mit dem Blute durch die Leber hindurch, ohne in Glykogen umgesetzt zu werden. Verfütterung von Glukose oder Stärke führt auch beim Pankreasdiabetes nicht zu Glykogenablagerung in der Leber; und in den Versuchen von BARRENSCHEEN⁵ ließ sich in Durchblutungsversuchen mit der Leber von pankreaslosen Hunden, im Gegensatz zu dem Verhalten der Leber normaler Tiere, keine Glykogenbildung aus Glukose und Lävulose erzielen.

Als eine andere Ursache der Hyperglykämie nach Pankreasexstirpation betrachtet man die Unfähigkeit des Tierkörpers, die Glukose zu verwerten

¹ Bioch. Zeitschr. 117. ² Klin. Wochenschr. I u. Chem. Zentralbl. 1922, III, S. 1069. ³ Über die Bedeutung des Sauerstoffes und des Kohlensäuregehaltes des Blutes für das Ausbleiben bzw. Auftreten der Glykosurie vgl. man UNDERHILL, Journ. of biol. Chem. 1; PENZOLDT und FLEISCHER, VIRCHOWS Arch. 87; SAUER, PFLÜGERS Arch. 49, S. 425, 426; MACLEOD, Amer. Journ. of Physiol. 19, mit BRIGGS, Cleveland med. Journ. 1907; EDIE, Bioch. Journ. 1, mit MOORE und ROAF ebenda 5; HENDERSON und UNDERHILL, Amer. Journ. of Physiol. 28. ⁴ Vgl. O. MINKOWSKI, Untersuchungen über Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas, Leipzig 1893; man vgl. ferner die Monographien über Diabetes. ⁵ Bioch. Zeitschr. 58.

bzw. zu verbrennen. Diejenigen Untersuchungen, auf welchen diese Ansicht basiert, haben allerdings nicht entscheidende Resultate geliefert; neuere Untersuchungen, namentlich nach der Entdeckung des Insulins (siehe unten), sprechen aber entschieden dafür, daß bei depankreatisierten Tieren die Fähigkeit des Körpers, den Zucker zu verbrennen, herabgesetzt ist. Zu einer ähnlichen Ansicht führen auch sowohl ältere wie neuere Versuche über das Verhalten des respiratorischen Quotienten.

Der Respirationsquotient. Das Verhältnis zwischen aufgenommenem Sauerstoff und abgegebener Kohlensäure, also die Relation $\frac{\text{CO}_2}{\text{O}}$ nach Volumina.

berechnet, bezeichnet man als den respiratorischen Quotienten. Bei der Verbrennung von reinem Kohlenstoff liefert ein Volumen Sauerstoff ein Volumen Kohlensäure, und der Quotient ist in diesem Falle gleich 1. Dasselbe muß auch bei Verbrennung von Kohlehydraten der Fall sein, und bei vorwiegender Kohlehydratzersetzung im Tierkörper muß also der respiratorische Quotient der Größe 1 sich nähern. Bei vorwiegendem Eiweißumsatz nähert er sich der Zahl 0,80 und bei vorwiegender Fettzersetzung der Größe 0,7. Nun haben STARLING und C. L. EVANS¹ den respiratorischen Gaswechsel des Herzens von sowohl normalen wie pankreasdiabetischen Hunden untersucht; und während der Respirationsquotient normaler Hundeherzen als Mittel 0,845 war, fanden sie ihn für Herzen der diabetischen Tiere als Mittel gleich 0,71. Zusatz von Zucker zu der Perfusionsflüssigkeit (Blut) erhöhte nicht den Quotienten. Bei normalen Tieren steigt der Respirationsquotient nach Zufuhr von Zucker, und in Experimenten an pankreasdiabetischen Hunden fanden V. MOORHOUSE, PATTERSON und A. M. STEPHENSON², daß nach Verabreichung von Glukose oder Lävulose per os dieser Anstieg bei den diabetischen Tieren stark herabgesetzt war oder fehlte. VERZAR³ hat gefunden, daß eine Glukoseinjektion den Quotienten um so weniger erhöht, je längere Zeit nach der Pankreasextirpation sie erfolgt, und nach ihm und A. v. FEJÉR⁴ wird beim pankreasdiabetischen Hunde von dem fünften Tage ab keine Spur Zucker mehr verbrannt. Bei pankreasdiabetischen Hunden soll dagegen durch gleichzeitige Zufuhr von Zucker und Insulin (siehe unten) der respiratorische Quotient stärker, sogar bis über die Einheit gesteigert werden können.

Soweit man die bisherigen Untersuchungen über den experimentellen Pankreasdiabetes überblicken kann, ist man, nach der Ansicht des Verfassers, allerdings nicht berechtigt, die Annahme einer gesteigerten Zuckerbildung ohne weiteres zurückzuweisen, es scheint ihm aber, als würde eine herabgesetzte Fähigkeit, die Glukose zu verbrennen oder in normaler Weise zu verwerten, das Wesentlichste sein.

Diabetes mellitus. Die schweren Formen von Diabetes mellitus zeigen in mehreren Hinsichten eine große Ähnlichkeit mit dem Pankreasdiabetes. Auch beim Diabetiker findet man Hyperglykämie, Glykosurie, Armut an Glykogen in der Leber und eine wenigstens stark herabgesetzte Fähigkeit, die Glukose in normaler Weise zu verwerten. Dagegen ist beim Diabetes des Menschen der Stoffwechsel überhaupt und besonders der Eiweißumsatz nicht so stark gesteigert wie bei dem akuten Diabetes nach totaler Pankreasextirpation, in welchem, wie bei dem Phlorrhizindiabetes, die Fettinfiltration der Leber auch viel stärker als beim Diabetes mellitus ist (GEELMUYDEN)⁵. Viel größere Ähnlichkeit mit dem typischen Diabetes kann der nach partieller Pankreasextirpation bei Hunden auftretende chronische Diabetes zeigen.

Betreffend das Wesen des Diabetes beim Menschen stehen hauptsächlich zwei Theorien einander gegenüber. Nach der einen handelt es sich um eine

¹ Journ. of Physiol. 49. ² Bioch. Journ. 9. ³ Bioch. Zeitschr. 66. ⁴ Ebenda 53. ⁵ Norsk. Magaz. f. Lægevid. 1920.

Überproduktion von Glukose, welche letztere nach mehreren Forschern nicht aus Kohlehydraten und Eiweiß allein, sondern auch aus Fett gebildet werden kann. Nach der anderen, welche wohl die gewöhnlichste Ansicht repräsentiert, würde es wie in dem Pankreasdiabetes um eine mangelhafte Verwertung bzw. Verbrennung der Glukose sich handeln.

Das Wesen des Diabetes mellitus. Als Hauptgründe für die letztgenannte Annahme hat man angeführt teils den Umstand, daß man bei schwerem Diabetes eine der Kohlehydratzufuhr quantitativ entsprechende Menge Zucker im Harn wiederfinden kann, und teils das Verhalten des respiratorischen Quotienten. Der letztere ist nämlich bei schwerem Diabetes niedrig und kann nicht, wie bei Gesunden, im nüchternen Zustand durch Zufuhr von Glukose in die Höhe getrieben werden. Hierzu kommen noch gewisse über die Wirkungen des Pankreas-hormons (des Insulins) gewonnene Erfahrungen. Als Gründe, welche für eine gesteigerte Zuckerproduktion sprechen, hat man unter anderem angeführt, daß in mehreren Fällen die ausgeschiedene Zuckermenge die Kohlehydratzufuhr quantitativ sehr übersteigt, und ferner, daß man wiederholt so niedrige Respirationsquotienten gefunden hat, daß sie zu der Annahme einer Mehrproduktion von Zucker aus Eiweiß und Fett nötigen. Die von den meisten Forschern gehuldigte Ansicht dürfte wohl indessen, wenn der Verfasser sich nicht irrt, die sein, daß es sowohl beim Diabetes mellitus wie bei pankreasdiabetischen Tieren die Fähigkeit des Tierkörpers ist, die Glukose in normaler Weise abzubauen, bzw. zum Aufbau von Glykogen zu verwenden, welche in irgend einer Weise gestört ist.

Die große Ähnlichkeit, welche in mehreren Hinsichten zwischen dem Pankreasdiabetes und den meisten schweren Fällen von Diabetes mellitus beim Menschen besteht, machte eine nahe Beziehung auch dieser Krankheit zu den Funktionen des Pankreas sehr wahrscheinlich, und es entstand deshalb die Frage, in welcher Weise die Wirkung des Pankreas auf den Kohlehydratstoffwechsel zustande kommt. Die allgemein angenommene Ansicht hierüber ist die, daß es in den fraglichen Diabetesformen um den Wegfall eines oder mehrerer Hormone sich handelt, die in unbekannter Weise den Zuckerabbau oder Kohlehydratstoffwechsel regulieren.

Hormonwirkung. Die Annahme einer Hormonwirkung basiert wesentlich auf den Untersuchungen von MINKOWSKI, HÉDON, LANCERAUX, THIROLOIX u. a.¹ über die Wirkungen der subkutanen Transplantation der Drüse. Nach diesen Untersuchungen kann nämlich ein subkutan transplantiertes Drüsenstück die Funktion des Pankreas, dem Zuckerumsatz und der Zuckerausscheidung gegenüber, vollständig erfüllen, denn nach Entfernung des intraabdominalen Drüsenrestes werden die Tiere in diesem Falle nicht diabetisch. Wird aber das subkutan eingeheilte Pankreasstück nachträglich entfernt, so tritt die Zuckerausscheidung sofort mit großer Intensität auf. Da dies bei völliger Unterbrechung aller Nervenverbindungen geschieht, erklärt man die Sache durch die Annahme einer Bildung von besonderen Produkten in der Drüse, die in das Blut übergehen. Nach ZUELZER, DOHRN und MARXER², wie auch nach VAHLEN³ und anderen soll man auch aus dem Pankreas Präparate darstellen können, welche sowohl bei Hunden wie bei Menschen eine Herabsetzung der Ausscheidung von Zucker (und Azetonkörpern) im Diabetes und eine Besserung des Allgemeinzustandes bewirken.

Insulin und dessen Wirkung. Ein reines Pankreashormon hat man allerdings noch nicht erhalten; es ist aber in neuester Zeit BANTING, BEST und MACLEOD⁴

¹ Vgl. MINKOWSKI, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 31; HÉDON, Diabète pancréatique. Travaux de Physiologie (Laboratoire de Montpellier 1898) und die Werke über Diabetes. ² Deutsch. med. Wochenschr. 1908. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 90 u. 106. ⁴ Amer. Journ. of Physiol. (1922) 62, Nr. 1 u. 3. Brit. med. Journ. 1922. Journ. of metabol. Research (1920) 2. Da die Insulinfrage gegenwärtig ein Gegenstand zahlreicher Untersuchungen ist, kann auf die umfangreiche Literatur hier nicht weiter hingewiesen werden.

gelingen, aus dem Pankreas oder, näher bestimmt, aus den LANGERHANSschen Inseln, sehr kräftig wirkende, Insulin genannte Extrakte darzustellen, welche ein Hormon oder Hormongemenge enthalten und sehr große Bedeutung für die Behandlung des Diabetes gewonnen haben. Das Insulin wirkt sowohl bei pankreasdiabetischen Tieren wie bei Diabetikern herabsetzend auf den Zuckergehalt des Blutes. Es kann bei Diabetikern die Zucker- und Azetonkörperausscheidung durch den Harn (siehe Kapitel 15) zum Aufhören bringen und auch die Lipämie geht zurück. Bei pankreasdiabetischen Hunden kann bei gleichzeitiger Zufuhr von Insulin und Zucker eine Glykogenablagerung in der Leber stattfinden, und der respiratorische Quotient kann bis über die Einheit gesteigert werden. Das Insulin kann auch bei normalen Tieren den physiologischen Zuckergehalt von 1 bis zu $0,4-0,3\%$ herabsetzen und eine Hypoglykämie hervorrufen, deren das Leben drohende Symptome, besonders Konvulsionen und Koma, meistens aber nicht immer durch Injektion von hinreichenden Zuckermengen zum Verschwinden gebracht werden können. Die Herabsetzung des Blutzuckergehaltes kann aber auch bei nicht diabetischen Glykosurien, wie z. B. bei der Adrenalinglykosurie, durch Insulin bewirkt werden, denn das letztere wirkt als ein Antagonist zu dem Adrenalin, welches eine Hyperglykämie erzeugt.

Diese antagonistische Wirkung der beiden Inkrete, Adrenalin und Insulin, kommt nach ABDERHALDEN und WERTHEIMER besonders bei verschiedener, saurer oder basischer, Ernährung (vgl. S. 317) zum Ausdruck. Sauer ernährte Kaninchen reagieren viel stärker auf Adrenalin und viel schwächer auf Insulin als die basisch ernährten Tiere. Saure Nahrung macht die Tiere überempfindlich für Adrenalin und unterempfindlich für Insulin; basische Nahrung hat die umgekehrte Wirkung. Werden beide Inkrete zugleich parenteral eingeführt, so tritt, je nach der Art der Ernährung, die Wirkung des einen oder des anderen Inkretes in den Vordergrund.

Die chemische Natur des Insulins ist noch nicht bekannt. Mehrere Forscher behaupten, daß es albumoseähnlicher Natur ist; aber es gibt auch Forscher, wie C. P. KIMBALL, J. R. MURLIN u. a.¹, die ein Insulin, welches keine Proteinreaktionen gab, dargestellt haben. Insulinähnlich wirkende Stoffe kommen auch, wie J. COLLIP², BEST und Mitarbeiter³, TH. BRUGSCH und H. HORSTERS⁴ u. a. gezeigt haben, sowohl in Pflanzen wie in verschiedenen tierischen Organen vor. Solche insulinähnliche Stoffe, die nicht von der Pankreasdrüse stammen, hat COLLIP Glukokinine genannt, und sie scheinen sowohl bei Tieren wie bei Pflanzen in allen Zellen vorzukommen, in welchen Kohlehydrate umgesetzt werden.

Oxydationen bei Diabetikern. Die Wirkung des Insulins scheint, so weit sie bekannt ist, jedenfalls zum Teil darin zu bestehen, daß sie die oxydative Verbrennung der Glukose erhöht oder beschleunigt. Wenn nun dies der Fall ist, hat man sich indessen zu erinnern, daß die angenommene verminderte Fähigkeit des Diabetikers, die Glukose zu verbrennen, schwerlich an einem verminderten Oxydationsvermögen der Zellen liegen kann. SCHULTZEN, NENCKI und SIEBER hatten schon gezeigt, daß die Oxydationsprozesse im allgemeinen beim Diabetiker nicht daniederliegen, und dies ist dann durch BAUMGARTEN⁵ weiter bestätigt worden. BAUMGARTEN hat nämlich in Versuchen mit mehreren Stoffen, welche durch ihre Aldehydnatur dem Zucker nahe stehen oder als Abbau- bzw. Oxydationsprodukte desselben aufzufassen sind, nämlich Glukuronsäure, d-Glukonsäure, d-Zuckersäure, Glukosamin, Schleimsäure u. a., gefunden, daß der

¹ Journ. of biol. Chem. 58; siehe auch ABDERHALDEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 141.

² Journ. of biol. Chem. 56 u. 58. ³ Amer. Journ. of Physiol. 69. ⁴ Bioch. Zeitschr. 147.

⁵ SCHULTZEN, Berl. klin. Wochenschr. 1872; NENCKI und SIEBER, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 26, S. 35; BAUMGARTEN, Ein Beitrag zur Kenntnis des Diabetes mellitus. Habilit.-Schrift, Sonderabdr. aus Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 2, 1905.

Diabetiker diese Stoffe in demselben Maße wie ein Gesunder zersetzt oder verbrennt. Außerdem ist zu bemerken, daß die zwei Zuckerarten Dextrose und Lävulose, welche beide etwa gleich leicht oxydiert werden, im Körper des Diabetikers sich verschieden verhalten. Die Lävulose wird nämlich nach KÜLZ und anderen Forschern im Gegensatz zu der Dextrose zum großen Teil im Organismus verwertet, was jedoch wenigstens beim Menschen nicht immer und jedenfalls nur in geringerem Grade als bei gewissen Tieren der Fall ist. Bei Tieren mit Pankreasdiabetes kann die Lävulose¹ sogar eine Glykogenablagerung in der Leber bewirken, was nicht mit der Glukose der Fall ist, und nach VERZAR² kann beim pankreasdiabetischen Hunde die Lävulose noch verbrannt werden zu einer Zeit, wo die Fähigkeit, Glukose zu verbrennen, längst verschwunden war. In neuerer Zeit haben übrigens sowohl G. AHLGREN³ wie C. NEUBERG und A. GOTTSCHALK⁴ die leichtere Oxydation der Lävulose, der Glukose gegenüber, in anderer Weise bewiesen.

Wenn also die Oxydationsfähigkeit des Tierkörpers beim Diabetes nicht herabgesetzt ist und wenn ferner, wie man allgemein annimmt, die Glukose nicht direkt, sondern erst nach Spaltung mit Bildung von Zwischenstufen oxydiert wird, liegt die Annahme nahe, daß die der Oxydation vorangehenden Veränderungen oder Spaltungen der Glukose beim Diabetiker nicht in normaler Weise zustande kommen. Dies führt zu der Frage, welcher Art diese bei dem Abbau der Glukose auftretenden Veränderungen oder Zwischenstufen sind. Als eine solche Zwischenstufe war bisher nur die Milchsäure bekannt, und die Ansichten über die Entstehungsweise dieser Säure aus der Glukose sind schon in einem vorigen Kapitel (3, S. 159) besprochen worden. Ein Abbau der Glukose mit Glukuronsäure als Zwischenstufe hatte man ebenfalls angenommen.

Azetaldehydbildung. Die Frage von den Zwischenstufen bei dem Glukoseabbau ist indessen in neuerer Zeit durch die Untersuchungen von NEUBERG und Mitarbeitern⁵ in eine neue Lage gekommen. Mittelst der von ihm und Mitarbeitern ausgearbeiteten Methode zum Abfangen des Azetaldehyds mit sekundärem Kalziumsulfid und nachfolgender Titrierung mit Hydroxylaminsulfat ist es ihm gelungen, in einer Suspension überlebender Leber- bzw. Muskelzellen von Meerschweinchen und größeren Warmblütern die Bildung von Azetaldehyd als intermediärem Produkt bei dem Kohlehydratabbau quantitativ zu verfolgen. Außer der anaeroben Spaltung des Zuckers unter Milchsäurebildung hat man also auch an dem Abbau mit Azetaldehyd als Zwischenstufe zu denken.

Insulin und Aldehydbildung. NEUBERG hat ferner mit GOTTSCHALK und H. STRAUSS gezeigt, daß Zusatz von Insulin die Menge des Azetaldehydes bedeutend vermehren kann. Durch Zusatz von gewissen Zuckerarten wurde die Ausbeute an Azetaldehyd erheblich vermehrt, und er hat mit GOTTSCHALK eine Anzahl von Substanzen auf ihre Wirksamkeit als Aldehydbildner geprüft. In Versuchen bei Gegenwart von Insulin fand er für Substanzen der Kohlehydratreihe folgende abnehmende Reihenfolge: Glykogen, d,l-Glyzerinaldehyd, Zymophosphat, Hexosemonophosphorsäure, Dioxyazeton, Glykolaldehyd, d-Fruktose und d-Glukose. Bemerkenswert ist, daß die Milchsäure unter den gegebenen Bedingungen die Aldehydmenge nicht vermehrte, und ferner, daß das Glykogen, der kräftigste Aldehydbildner, bedeutend kräftiger als die zwei Hexosen war. Der Umstand, daß das Zymophosphat (die Hexosediphosphorsäure) die Aldehydbildung viel stärker als die Hexosen beförderte, spricht auch dafür, daß bei dem

¹ Vgl. KÜLZ, Beiträge zur Pathol. u. Therap. des Diabet. mellit. Marburg 1874, 1; WEINTRAUD und LAVES, Zeitschr. f. physiol. Chem. 19; HAYCRAFT ebenda; MINKOWSKI, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 31. ² Bioch. Zeitschr. 66. ³ Skand. Arch. f. Physiol. 44. ⁴ Bioch. Zeitschr. 146. ⁵ Bezüglich der recht umfangreichen Literatur kann auf die Arbeit von NEUBERG und A. GOTTSCHALK, Bioch. Zeitschr. 146 hingewiesen werden. Siehe ferner ebenda 151.

Abbau der Kohlehydrate in der Leber unter Aldehydbildung, ähnlich wie bei der Gärung und dem Kohlehydratstoffwechsel in den Muskeln (siehe Kapitel 11), die Kuppelung der Kohlehydrate an Phosphorsäure von Bedeutung ist. Als unmittelbare Vorstufe des Azetaldehydes hat man an Brenztraubensäure zu denken, und GOTTSCHALK¹ hat gezeigt, wie die Aldehydbildung nach Zusatz von Pyruvinaten zu dem Leberbrei durch die Karboxylase in dem letzteren stark zunimmt.

Insulinwirkung. In den nun erwähnten Untersuchungen liegt ein entscheidender, direkter Beweis dafür, daß das Insulin die Fähigkeit hat, den oxydativen Abbau der Kohlehydrate zu ermöglichen oder zu beschleunigen. Ähnliches hat auch AHLGREN² in mehr indirekter Weise gezeigt. Er arbeitete nach der THUNBERG'schen Methylenblaumethode zum Studium der Oxydationen in Geweben und fand, daß die letzteren bei Gegenwart von Glukose und Insulin das Methylenblau viel rascher entfärbten als bei Gegenwart von Glukose ohne Insulin. Das letztere war ohne Einwirkung auf Milchsäure, und in Versuchen mit Fruktose geschah die Entfärbung gleich rasch bei Ab- wie bei Anwesenheit von Insulin.

Aus seinen Versuchen hat AHLGREN den Schluß gezogen, daß die Gewebe durch das Insulin in den Stand gesetzt werden, Glukose in Produkte zu spalten, welche als Substrate für die Oxydationsenzyme wirken können. Es ist aber ebensowohl möglich, daß das Primäre nicht eine erhöhte Spaltungsfähigkeit der Gewebe, sondern eher eine von dem Insulin — vielleicht mit Hilfe von einer besonderen Gewebssubstanz — bewirkte Veränderung der Glukose sei. Für einen solchen Vorgang sprechen die Untersuchungen von LUNDGAARD und HOLBÖLL³.

Umwandlung der Glukose. Nach L. B. WINTHER und W. SMITH⁴ soll das Insulin die Glukose in eine labile, leicht angreifbare Modifikation (γ -Glukose) überführen, eine besondere Modifikation, die nicht mit dem bei Gleichgewicht zwischen der α - und β -Form oft als γ -Form bezeichneten Gemenge (vgl. S. 152) zu verwechseln ist und die nach ihnen unter normalen Verhältnissen auch im Blute vorkommen soll. Die Richtigkeit dieser Behauptung haben nun allerdings einige andere Forscher bestritten; aber in neuester Zeit haben CH. LUNDGAARD und S. HOLBÖLL gefunden, daß Insulin mit oder ohne Zusatz von normalem Menschenblut die Rotationsfähigkeit gewöhnlicher Glukose nicht veränderte, während dagegen Zusatz von Insulin und frischem Muskelgewebe zu einer Glukoselösung eine Abnahme der Rotationsfähigkeit ohne Änderung des Reduktionsvermögens bewirkte. Insulin oder Muskelgewebe allein war ohne Wirkung. Die Ursache und Bedeutung dieses Vorganges ist noch unaufgeklärt, und die Wirkungsweise des Insulins sowohl bezüglich des Glukoseabbaues wie des Glykogenaufbaues ist noch unbekannt. Über den letztgenannten Vorgang und die bei dem Glykogenaufbau auftretenden Zwischenstufen liegen Untersuchungen u. a. von TH. BRUGSCH und H. HORSTERS⁵ vor. Da aber die Frage von der Wirkungsweise des Insulins noch in vollem Fluß sich befindet, kann sie hier nicht ausführlicher behandelt werden.

Beziehungen des Pankreasdiabetes zu anderen Organen. Aus dem oben von dem Antagonismus zwischen Adrenalin und Insulin Gesagten folgt, daß ein gewisser Antagonismus zwischen Pankreas und Nebennieren besteht. Außer der Leber, dem Pankreas und den Nebennieren hat man auch sowohl den Nebenschilddrüsen wie der Thyreoidea und der Hypophyse eine bestimmte Beziehung zu der Zuckerbildung oder Zuckerausscheidung zuerkennen wollen.

Anregende Anschauungen über die Beziehungen des Pankreasdiabetes zu den Nebennieren und der Thyreoidea haben FALTA, EPPINGER und RUDINGER⁶ ausgesprochen. Nach ihnen sollen zwischen Pankreas und Thyreoidea wie zwischen Pankreas und Nebennieren

¹ Bioch. Zeitschr. 146. ² l. c. ³ Journ. of biol. Chem. 62. ⁴ Journ. of Physiol. 42 u. 57. ⁵ Bioch. Zeitschr. 151; siehe auch 147. ⁶ Zeitschr. f. klin. Med. 66, wo man auch Literatur über Adrenalindiabetes findet.

gegenseitige Hemmungen, zwischen Thyreoiden und Nebennieren dagegen gegenseitige befördernde Wirkungen bestehen. Bei pankreaslosen Hunden fällt die vom Pankreas ausgehende hemmende Wirkung auf die Thyreoiden weg, und hierdurch ist die beim Pankreasdiabetes beobachtete starke Steigerung des Eiweiß-, Fett- (MOHR) und Salzstoffwechsels (FALTA und WHITNEY)¹ zu erklären. Durch Wegfall der Pankreashemmung auf Nebennieren wird durch das Adrenalin die Mobilisierung der Kohlehydrate gesteigert, und hierin, wie in der herabgesetzten Zuckerverwertung ist die starke Zuckerausscheidung begründet. Die Beziehungen zwischen den drei obigen Drüsen werden von den genannten Autoren noch weiter auseinandergesetzt, aber die Richtigkeit ihrer Anschauungen ist nicht allgemein anerkannt, sondern von einigen Seiten sogar bestritten worden². Nach TH. STENSTRÖM³ enthält die Hypophyse Substanzen, welche die Adrenalinhyperglykämie hemmen.

Glukosebildung im Tierkörper. Da früher kein anderes intermediäres Abbauprodukt der Glukose als die Milchsäure bekannt war, und da die bei der Milchsäurebildung aus Glukose stattfindenden Vorgänge reversibel sind, hätte man zu erwarten, daß in umgekehrter Weise auch Glukose aus d-Milchsäure entstehen soll. Die Fähigkeit der Milchsäure, Glukose zu bilden, ist auch wiederholt bewiesen worden. Nach EMBDEN und Mitarbeitern sollen bei der Milchsäurebildung aus Glukose als Zwischenstufen (siehe S. 159) Glycerinaldehyd und Dioxyazeton entstehen, und in Perfusionsversuchen an durch Phlorrhizinvergiftung völlig oder annähernd von Glykogen befreiten Hundelebern konnte EMBDEN⁴ mit E. SCHMITZ und M. WITTENBERG umgekehrt zeigen, daß sowohl Dioxyazeton wie d,l-Glycerinaldehyd unter diesen Verhältnissen Zucker bilden. Aus Dioxyazeton entstand d-Glukose, aus dem Glycerinaldehyd dagegen hauptsächlich d-Sorbose. Die Entstehung der letzteren dachte er sich durch Kondensation eines Moleküls Dioxyazeton mit einem Molekül l-Glycerinaldehyd zustande zu kommen; und in den genannten Versuchsergebnissen erblickte er jedenfalls einen Beweis dafür, daß die Zuckerbildung aus Milchsäure direkt aus Glycerinaldehyd und Dioxyazeton, also aus Triosen, ohne vorhergehenden Abbau zu einer kürzeren Kohlenstoffkette geschehen kann.

Nach DAKIN kann man das Methylglyoxal als Zwischenstufe bei der Milchsäurebildung aus Zucker betrachten (siehe S. 159), und nach seiner Theorie soll also auch umgekehrt Zucker aus Milchsäure mit Methylglyoxal als Zwischenstufe entstehen können. In zwei Versuchen an Phlorrhizinhunden fanden DAKIN und DUDLEY⁵ nach Einführung von Methylglyoxal in den Magen oder subkutan eine reichliche Bildung von „Extraglukose“ (vgl. unten S. 326). In dem einen Falle lieferten 9 g Methylglyoxal ein wenig mehr als 7 g Extraglukose; in dem zweiten stieg der Quotient D:N von 3,7 zu 7,66 an, und das Methylglyoxal soll also ein Zuckerbildner sein.

J. PARNAS und J. BAER⁶ nehmen dagegen eine Zuckerbildung durch Kondensation von drei Molekülen Glykolaldehyd, $3\text{CHO}\cdot\text{CH}_2\text{OH} = \text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$, an. Die Milchsäure wird nämlich nach ihnen erst über Glycerinsäure, $\text{CH}_2\text{OH}\cdot\text{CHOH}\cdot\text{COOH}$ und Glykolaldehyddikarbonsäure $\text{COOH}\cdot\text{CHOH}\cdot\text{CO}\cdot\text{COOH}$ zu Glykolaldehyd abgebaut. Außer der Milchsäure erwiesen sich in der Tat auch die drei letztgenannten Stoffe bei phlorrhizinvergifteten Kaninchen als Zuckerbildner. Als Beweise gegen die Ansicht von PARNAS und BAER werden von EMBDEN und seiner Schule die oben erwähnten Versuche mit Dioxyazeton und besonders mit d,l-Glycerinaldehyd ins Feld geführt, und hierzu kommt, daß K. BALDES und F. SILBERSTEIN⁷ in Durchströmungsversuchen an (phlorrhizinvergifteten) Hundelebern eine Zuckerbildung aus Glycerinsäure und Glykolaldehyd nicht nachweisen konnten. Gegenüber ihren negativen Resultaten in 4 resp. 5 Versuchen steht allerdings je 1 Versuch von BARRENSCHEEN⁸ mit positivem Resultat

¹ L. MOHR, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 4; W. FALTA und J. L. WHITNEY, HOFMEISTERS Beiträge 11. ² E. GLEY, Compt. rend. soc. biol. 78; mit A. QUINQUAUD, Arch. internat. de Physiol. 14; vgl. ferner P. T. HERRING, Quaterl. Journ. of exp. Physiol. 9 u. 11. ³ Bioch. Zeitschr. 58. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 88. ⁵ Journ. of biol. Chem. 15. ⁶ Bioch. Zeitschr. 41. ⁷ Zeitschr. f. physiol. Chem. 100. ⁸ Bioch. Zeitschr. 58.

mit Glycerinsäure bzw. Glykolaldehyd; aber es dürfte nicht möglich sein, hier ein Urteil zu fällen, um so weniger, als die Resultate von Durchströmungsversuchen an überlebenden Organen nur mit der allergrößten Vorsicht auf die Verhältnisse im Tierkörper unter normalen Verhältnissen übertragbar sind. Es ist auch wichtig zu wissen, ob ein Stoff, der eine Zuckerbildung im Tierkörper hervorrufen kann, auch ein intermediäres Produkt des normalen Stoffwechsels ist.

Als solche Zwischenglieder bei dem normalen Zuckerabbau hat man, wie oben gesagt, außer der Milchsäure und der Glukuronsäure, nunmehr auch den Azetaldehyd und wohl auch die in nächster Beziehung zu dem letzteren stehende Brenztraubensäure, bzw. ihren Aldehyd, das Methylglyoxal, zu betrachten. Das Auftreten des Azetaldehydes als Zwischenprodukt bei dem Kohlenhydratabbau im Tierkörper hat man erst verhältnismäßig neulich sicher bewiesen, und die übrigen Zwischenglieder bei diesem Vorgange sind noch nicht hinreichend bekannt. Von besonderem Interesse ist es aber, daß NEUBERG in der Hefe ein besonderes Enzym, die Karboligase (vgl. S. 48) gefunden hat, welches Aldehyde synthetisch verketteten kann. Mittelst dieses Enzymes kann der durch Gärung von Zucker oder Brenztraubensäure gebildete Azetaldehyd im Entstehungszustande mit im voraus in der Lösung vorhandenem Azetaldehyd, wie NEUBERG¹ neulich gezeigt hat, zu dem in gewisser Beziehung zu dem Zucker stehenden, stark reduzierenden Azetyl-methyl-karbinol, nach dem Schema $\text{CH}_3 \cdot \text{COH} + \text{HOC} \cdot \text{CH}_3 = \text{CH}_3 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{COCH}_3$, sich verbinden. Durch den im Entstehungszustande wirkenden Azetaldehyd kann demgemäß der Zucker auf biochemischem Wege zu Synthesen befähigt werden.

Material der Zuckerbildung. Woher stammt nun der beim Diabetes ausgeschiedene Zucker? Rührt er ausschließlich von den Kohlehydraten der Nahrung bzw. von dem Kohlehydratvorrat des Körpers her, oder hat der letztere die Fähigkeit, Zucker aus anderem Material zu erzeugen? Es ist das Verdienst LÜTHJES, diese letztgenannte Frage endgültig entschieden zu haben. Er hat nämlich an pankreasdiabetischen Hunden Versuche ausgeführt, in welchen bei kohlehydratfreier Eiweißnahrung so große Zuckermengen ausgeschieden wurden, daß sie unmöglich aus dem Vorrat des Körpers an Glykogen und anderen kohlehydrathaltigen Substanzen hergeleitet werden konnten. Ähnliche Versuche hat später auch PFLÜGER² mitgeteilt, und die Fähigkeit des Tierkörpers, Zucker aus nicht kohlehydrathaltigem Material zu erzeugen, ist nunmehr definitiv bewiesen.

Wird nun dieser Zucker aus Eiweiß oder Fett oder aus beiden gebildet? Eine Zuckerbildung aus Eiweiß ist nunmehr ganz sicher bewiesen, und zwar teils durch Versuche an phlorrhizin- oder pankreasdiabetischen Tieren, die reichlich und einseitig mit Eiweiß verfüttert wurden, und teils durch den Nachweis von einer Zuckerbildung aus Aminosäuren. Einen Beweis erstgenannter Art liefert z. B. der folgende Versuch von LÜTHJE³ an einem pankreasdiabetischen Hunde. Das Tier, dessen Anfangsgewicht vor dem Hungern 18 kg war, schied bei 19tägigem Hungern während der letzten sechs Hungertage als Mittel 10,4 g Zucker mit dem Harn aus. Durch ausschließliche Eiweißnahrung konnte die Zuckerausscheidung pro Tag als Maximum bis zu 123,8 g gesteigert werden, als Mittel betrug sie während der 10 Eiweißtage 97,5 g, und den Ursprung dieses Zuckers hat man also in dem Eiweiß zu suchen. Mehrere andere Beobachtungen haben zu ähnlichen Schlußfolgerungen geführt.

Von großem Interesse sind diejenigen Versuche, welche eine Zuckerbildung aus Aminosäuren beweisen.

Desamidierungen. Daß im Tierkörper Desamidierungen vorkommen, ist schon durch ältere Untersuchungen von BAUMANN und BLENDERMANN

¹ Die Deutsche Zuckerindustrie Jahrg. 1924, Nr. 36. ² LÜTHJE, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 79 und PFLÜGERS Arch. 106; PFLÜGER ebenda 108. ³ l. c. 79.

bekannt. Weitere Beweise hierfür lieferten später NEUBERG und LANGSTEIN durch Fütterungsversuche mit Alanin, wobei Milchsäure in reichlichen Mengen im Harn auftrat, und P. MAYER, welcher nach subkutaner Einfuhr von Diaminopropionsäure den Übergang von Glycerinsäure in den Harn beobachtete. Da nun aus Aminosäuren durch Desamidierung Ketonsäuren oder Oxsäuren entstehen können (vgl. Kapitel 15), war es von Interesse, die Wirkung der Aminosäuren auf den Kohlehydratstoffwechsel zu prüfen. Mehrere der in dieser Absicht ausgeführten Untersuchungen, wie die von LANGSTEIN und NEUBERG, R. COHN und F. KRAUS¹ machten allerdings eine Kohlehydratbildung unter dem Einflusse von Aminosäuren sehr wahrscheinlich; aber erst die Untersuchungen von EMBDEN und SALOMON und von EMBDEN und ALMAGIA haben unzweideutig gezeigt, daß beim pankreaslosen Tiere Aminosäuren eine Neubildung von Kohlehydrat bewirken können. Dasselbe hat LUSK², teils allein und teils mit RINGER in Versuchen an phlorrhizinvergifteten Hunden und dann auch mehrere andere Forscher bewiesen. In solchen Versuchen, in welchen das nach Einführung der verschiedenen Stoffe im Harn auftretende Plus an Zucker „Extraglukose“ bestimmt wurde, haben Glykokoll, Alanin, Serin, Zystein, Asparagin- und Glutaminsäure, Prolin, Arginin und Ornithin als Zuckerbildner sich erwiesen, während andere, wie Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan, Leuzin, Lysin und Histidin in dieser Hinsicht nicht oder nur sehr schwach wirksam zu sein scheinen³. Wie die Zuckerbildung aus den Aminosäuren geschieht, ist noch nicht klar. Als eine Zwischenstufe kann man sich indessen, jedenfalls in gewissen Fällen, die Milchsäure denken, indem sie einerseits im Tierkörper aus Alanin entsteht und andererseits in der Leber in Zucker resp. Glykogen umgewandelt werden kann.

Zucker aus Eiweiß. Wieviel Zucker kann aus dem Eiweiß gebildet werden? Die größte, theoretisch denkbare Menge hat man zu 8 g Zucker auf je 1 g Eiweißstickstoff berechnet, wenn man nämlich die Annahme macht, daß aller Eiweißkohlenstoff mit Ausnahme desjenigen, welcher zur Bildung von Ammoniumkarbonat notwendig ist, zur Zuckerbildung verwendet wird. Diese Zahl ist jedoch für den durchschnittlichen Kohlen- und Stickstoffgehalt des Eiweißes etwas zu hoch, und der Wert 6,6 g dürfte mehr berechtigt sein⁴. Nun hat man wiederholt in den verschiedenen Formen von Diabetes die tatsächliche Relation zwischen Dextrose und Stickstoff im Harn, d. h. den Quotienten D:N, bestimmt, und man hat ihn für pankreaslose Hunde meistens gleich 2,8 und bei phlorrhizinvergifteten hungernden oder mit Eiweiß gefütterten Hunden gleich 3,65 gefunden (LUSK). Er kann aber bedeutend schwanken. Er ist in einzelnen Fällen niedriger als 1 oder höher als 8 gefunden worden, und besonders in Fällen von menschlichem Diabetes hat man wiederholt hohe Werte erhalten. Aus diesem Quotienten hat man nun Schlüsse bezüglich sowohl der Menge des gebildeten Zuckers wie der Abstammung desselben gezogen; nach der Ansicht des Verfassers sind aber solche Schlüsse in vielen Fällen recht unsicher. Der mit dem Harn ausgeschiedene Zucker repräsentiert die Differenz zwischen der Gesamtmenge des im Körper produzierten und der Menge des in ihm verbrannten oder verwerteten Zuckers. Nur unter der Voraussetzung, daß der Körper keinen Zucker zerstören oder verwerten kann, ist der Harnzucker ein Maß der produzierten Zuckermenge. Diesscheint nun beim Phlorrhizindiabetes wahrscheinlich der Fall zu sein, inwieweit aber diese

¹ BAUMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 4; BLENDERMANN ebenda 6; P. MAYER ebenda 42; NEUBERG und LANGSTEIN, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1903. Supplbd.; COHN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28; F. KRAUS, Berl. klin. Wochenschr. 1904. ² EMBDEN und SALOMON, HOFMEISTERS Beiträge 5 u. 6; mit ALMAGIA ebenda 7; LUSK, Amer. Journ. of Physiol. 22 und Ergebn. d. Physiol. 1912; RINGER und LUSK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 66; J. A. RINGER, E. M. FRANKEL und L. JONAS, Journ. of biol. Chem. 14. ³ H. D. DAKIN ebenda 14. ⁴ Vgl. FALTA, Zeitschr. f. klin. Med. 65, Heft 5 u. 6; vgl. auch GIGON, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 97 und GEELMUYDEN, Ergebn. d. Physiol. (1923) 21, Abt. II.

Voraussetzung in den verschiedenen Diabetesformen zutrifft, ist schwer zu entscheiden. Mehrere Kliniker sind auch der Ansicht, daß meistens ein, in den verschiedenen Fällen von Diabetes verschiedener, Teil des Zuckers verbrannt oder jedenfalls nicht ausgeschieden wird. Als Maß der Größe einer Zuckerbildung aus Eiweiß dürfte also der Wert des Quotienten D:N recht zweifelhaft sein.

Eine Kohlehydratbildung aus Fett kommt unzweifelhaft im Pflanzenreiche vor, und da die chemischen Prozesse in der Tier- und Pflanzenwelt im Grunde dieselben sind, gewinnt die Möglichkeit einer Zuckerbildung aus Fett hierdurch an Wahrscheinlichkeit. Ein solcher Ursprung des Zuckers im Tierkörper ist auch von vielen Forschern, namentlich von PFLÜGER und mehreren französischen Autoren, unter denen CHAUVEAU und KAUFMANN¹ zu nennen sind, angenommen worden.

Wenn in einem Falle bei möglichst kohlehydratfreier Nahrung der Quotient D:N hoch, vor allem höher als 8 ist, wie auch wenn die ausgeschiedenen Zuckermengen so groß sind, daß sie nicht durch den berechneten Eiweiß- (und Kohlehydrat-) Umsatz gedeckt werden können, hat man, wenn die Beobachtungen sonst einwandfrei sind, eine Zuckerbildung aus Fett anzunehmen. Es sind nun mehrere solche Fälle von Diabetes bei Menschen und auch bei Tieren veröffentlicht worden². Es ist allerdings schwer, die Beweiskraft dieser Versuche zu beurteilen; man kann aber schwerlich leugnen, daß einige von ihnen eine Zuckerbildung aus Fett mindestens höchst wahrscheinlich machen. Gegen eine Zuckerbildung aus Fett hat man indessen unter anderen die Beobachtung von G. LUSK³ angeführt, derzufolge an phlorrhizinvergifteten Hunden der Quotient D:N (= 3,65) durch Zufuhr von Fett nicht verändert wird. Auch die Kliniker scheinen wohl meistens der Ansicht zu sein, daß Zufuhr von Fett die Zuckerausscheidung beim Diabetiker im allgemeinen nicht vermehrt. Es sind jedoch auch Fälle bekannt, in welchen Fett eine vermehrte Zuckerausscheidung bewirkt hat⁴. Als Stütze für die Annahme einer Zuckerbildung aus Fett hat man ferner angeführt, daß bei so reichlicher Zuckerbildung, daß man sie auch von Nichtkohlehydraten herleiten muß, keine gesetzmäßigen Beziehungen zwischen Zuckermenge und Eiweißumsatz im Diabetes bestehen.

Respirationsquotient und Zuckerbildung. Auch durch Bestimmung des Respirationsquotienten und durch Vergleichung desselben mit dem Quotienten D:N hat man die Frage von dem Material der Zuckerbildung zu lösen versucht. Wenn eine Zuckerbildung aus Fett stattfindet, wird viel Sauerstoff aufgenommen, welcher nicht als Kohlensäure ausgeschieden wird, und der Respirationsquotient muß infolge hiervon niedrig werden. Nach MAGNUS-LEVY⁵ kann man einen Quotienten = 0,65 nur in dem Falle erhalten, daß der Zucker nicht von Eiweiß allein, sondern auch von Fett gebildet wird; und GEELMUYDEN⁶ ist der Ansicht, daß ein Quotient, welcher niedriger als 0,65 ist, eine Zuckerbildung auch aus Fett beweist. Nun hat man in mehreren Fällen von schwerem Diabetes Quotienten beobachtet, die niedriger waren, und Werte von 0,61 sollen nicht selten vorkommen. Sogar noch niedrigere Werte, bis zu 0,58, soll man beobachtet haben, aber die Beweiskraft solcher Beobachtungen ist schwer zu beurteilen.

¹ KAUFMANN, Arch. de Physiol. (5) 8, wo auch CHAUVEAU zitiert ist. ² RUMPL, Berl. klin. Wochenschr. 1899; ROSENQVIST ebenda; MOHR ebenda 1901; v. NOORDEN, Die Zuckerkrankheit. 3. Aufl. Berlin 1901; ED. ALLARD, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 57; FALTA und Mitarbeiter, Zeitschr. f. klin. Med. 66; HARTOGH und SCHUMM, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 45. Man vgl. auch die widersprechenden Arbeiten von O. LOEWI ebenda 47 und LUSK, Zeitschr. f. Biol. 42. ³ l. c. Fußnote 2, S. 326. ⁴ Vgl. u. a. A. GOTTSCHALK, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 35. ⁵ Zeitschr. f. klin. Med. 56 und PFLÜGERS Arch. 55; PFLÜGER in seinem Arch. 108. ⁶ Ergebnisse d. Physiol. (1923) 21, wo man eine gute Übersicht über die zahlreichen, den Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel in der Leber wie auch die Glykosurien und den Diabetes betreffenden Fragen findet.

GEELMUYDEN, welcher ein energischer Vertreter der Ansicht von einer gesteigerten Zuckerproduktion im Diabetes wie von einer Zuckerbildung aus Fett ist, hat die Meinung ausgesprochen, daß Glykogenmangel in der Leber eine Fettwanderung zu diesem Organe verursacht und daß dieses Fett mit Azetonkörpern (vgl. Kapitel 15) als Zwischenstufen in Zucker übergeht.

Wenn man noch keine ganz entscheidenden Beweise für eine Zuckerbildung aus Fett bei höheren Tieren besitzt, kann man jedoch, wie aus dem Vorigen ersichtlich ist, Wahrscheinlichkeitsbeweise dafür anführen. Es steht auch, wenigstens vom theoretischen Standpunkt, nichts der Annahme im Wege, daß der Tierkörper die Fähigkeit besitzt, Zucker sowohl aus Eiweiß wie aus Fett zu produzieren, und eine solche Fähigkeit scheint sehr wahrscheinlich zu sein.

Die Galle.

Durch das Anlegen von Gallen fisteln, eine Operation, welche zuerst von SCHWANN im Jahre 1844 ausgeführt wurde und welche dann besonders von DASTRE und PAWLOW¹ vervollkommenet worden ist, wird es möglich, die Absonderung der Galle zu studieren. Diese Absonderung geht kontinuierlich aber mit wechselnder Intensität vor sich. Sie findet unter einem sehr geringen Drucke statt, weshalb auch ein anscheinend sehr geringfügiges Hindernis für den Abfluß der Galle — ein Schleimpfropf in dem Ausführungsgange oder die Absonderung einer reichlichen Menge dickflüssiger Galle — eine Stagnation und Resorption von Gallenbestandteilen durch die Lymphgefäße (Resorptionsikterus) herbeiführen kann.

Die Menge der im Laufe von 24 Stunden abgesonderten Galle läßt sich bei Hunden ziemlich genau bestimmen. Diese Menge scheint bei verschiedenen Individuen ungemein schwankend zu sein, und als Grenzwerte hat man bisher 2,9—36,4 g Galle pro Kilo Tier und 24 Stunden beobachtet².

Die Angaben über die Größe der Gallenabsonderung beim Menschen sind spärlich und unsicher. NOEL-PATON, MAYO-ROBSON, HAMMARSTEN, PFAFF und BALCH und BRAND³ haben Schwankungen von 514—1083 ccm pro 24 Stunden gefunden. Derartige Bestimmungen sind indessen von zweifelhaftem Wert, weil es aus der Zusammensetzung der aufgesammelten Galle in den meisten Fällen deutlich hervorgeht, daß es nicht um die Absonderung einer normalen Lebergalle sich gehandelt hat.

Die Größe der Gallenabsonderung ist übrigens, was besonders STADELMANN⁴ hervorgehoben hat, selbst unter physiologischen Verhältnissen so großen Schwankungen unterworfen, daß das Studium derjenigen Umstände, welche dieselbe beeinflussen, sehr schwer und unsicher wird. Hieraus erklären sich wohl auch die oft ganz widersprechenden Angaben verschiedener Forscher.

Wirkung der Nahrung. Beim Hungern nimmt die Absonderung ab. Nach LUKJANOW und ALBERTONI⁵ sinkt hierbei die absolute Menge der festen Stoffe, während deren relative Menge ansteigt. Nach der Nahrungsaufnahme steigt die Absonderung wieder an. Hinsichtlich des Zeitpunktes nach der Nahrungsaufnahme, in welchem das Maximum der Absonderung auftritt, gehen die

¹ SCHWANN, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1844; DASTRE, Arch. de Physiol. (5) 2; PAWLOW, Ergebn. d. Physiol. 1, Abt. 1. ² Hinsichtlich der Größe der Gallenabsonderung bei Tieren vgl. man: HEIDENHAIN, Die Gallenabsonderung, in HERMANN'S Handb. d. Physiol. 5, und STADELMANN, Der Ikterus und seine verschiedenen Formen, Stuttgart 1891. ³ NOEL-PATON, Rep. Lab. Roy. Coll. Phys. Edinb. 3; MAYO-ROBSON, Proc. Roy. Soc. 47; HAMMARSTEN, Nova Act. Reg. Soc. Scient. Upsal (3) 16; PFAFF und BALCH, Journ. of exp. Medic. 1897; BRAND, PFLÜGERS Arch. 90. ⁴ STADELMANN, Der Ikterus usw. Stuttgart 1891. ⁵ LUKJANOW, Zeitschr. f. physiol. Chem. 16; ALBERTONI, Recherches sur la sécrétion biliaire, Turin 1893.

Angaben sehr auseinander. Nach einer genauen Durchsicht und Zusammenstellung aller vorhandenen älteren Angaben war HEIDENHAIN¹ zu dem Schlusse gekommen, daß bei Hunden die Kurve der Absonderungsgeschwindigkeit zwei Maxima zeigt, das erste um die 3. bis 5., das zweite um die 13. bis 15. Stunde nach der Nahrungsaufnahme. Nach BARBÉRA ist der Zeitpunkt, wo das Maximum auftritt, auch von der Art der Nahrung abhängig. Bei Kohlehydratnahrung fällt es in die 2. bis 3., nach Eiweißnahrung in die 3. bis 4. und bei Fettahrung in die 5. bis 7. Stunde nach der Verfütterung. Nach LOEB² trat das Maximum nach Verfütterung von Fleisch, Kasein oder Gliadin bei Hunden 1—2 Stunden nach der Mahlzeit auf.

Nach älteren Angaben ruft unter den verschiedenen Nährstoffen vor allem das Eiweiß eine vermehrte Gallenabsonderung hervor, während die Kohlehydrate die Absonderung herabsetzen oder jedenfalls viel weniger als das Eiweiß anregen sollen. Dies stimmt auch gut mit den Beobachtungen von BARBÉRA überein. Hinsichtlich der Wirkung des Fettes sind die Angaben etwas divergierend. Während mehrere ältere Forscher keine Steigerung der Gallenabsonderung, sondern eher das Gegenteil nach Fütterung mit Fett beobachteten, hat BARBÉRA nach Fettfütterung eine unzweifelhafte Steigerung der Gallensekretion, die größer als nach Kohlehydratfütterung ist, konstatieren können. Ähnliches haben auch andere Forscher beobachtet. Nach einigen Forschern (ROSENBERG u. a.) soll das Olivenöl ein besonders starkes Cholagogum sein, eine Angabe, welche andere Forscher (MANDELSTAMM, DOYON und DUFOURT)³ indessen nicht bestätigen konnten.

Wie BARBÉRA gezeigt hat, besteht eine nahe Beziehung zwischen der Gallenabsonderung und der Menge des gebildeten Harnstoffes, indem eine Steigerung der ersteren mit einer Vermehrung des letzteren Hand in Hand geht. Die Galle ist dementsprechend nach ihm ein Produkt der Desassimilation, dessen Menge mit dem Grade, in welchem die Leber arbeitet, steigt und fällt.

Cholagoga. Die Frage, ob es besondere medikamentöse Stoffe, sog. Cholagoga, gibt, die eine spezifisch anregende Wirkung auf die Gallenabsonderung ausüben, ist auch sehr verschieden beantwortet worden. Es haben nämlich mehrere, besonders ältere Beobachter eine vermehrte Gallenabsonderung nach dem Gebrauche von gewissen Arzneimitteln, wie Kalomel, Rhabarber, Jalappe, Terpentinöl, Olivenöl u. a. beobachtet, während andere, besonders neuere Forscher, zu ganz entgegengesetzten Resultaten gelangt sind. Allem Anscheine nach rühren diese Widersprüche von den großen Unregelmäßigkeiten der normalen Sekretion her, die bei Versuchen mit Arzneimitteln leicht zu Täuschungen führen können.

Die Galle ein Cholagogum. Dagegen kann die Angabe SCHIFFS⁴, daß die vom Darmkanale aus resorbierte Galle eine Steigerung der Gallenausscheidung bewirkt und demgemäß als ein Cholagogum wirkt, als eine durch die Untersuchungen mehrerer Forscher sicher festgestellte Tatsache angesehen werden. Nach E. NEUBAUER⁵ wirkt die Desoxycholsäure kräftiger als die Cholsäure. Die Gallensäuren wirken als Cholagoga auch nach intravenöser Injektion. Das

¹ HERMANN'S Handb. 5 und STADELMANN, Der Ikterus. ² BARBÉRA, Zentralbl. f. Physiol. 12 u. 16; A. LOEB, Zeitschr. f. Biol. 55. Man vgl. auch M. G. FOSTER, C. W. HOOPER und S. H. WHIPPLE, Journ. of biol. Chem. 38. ³ BARBÉRA, Bull. della scienz. med. di Bologna (7) 5; MALYS Jahresb. 24 und Zentralbl. f. Physiol. 12 u. 16; ROSENBERG, PFLÜGERS Arch. 46; MANDELSTAMM, Über den Einfluß einiger Arzneimittel auf Sekretion und Zusammensetzung der Galle, Dissert. Dorpat 1890; DOYON und DUFOURT, Arch. de Physiol. (5) 9. Hinsichtlich der Einwirkung verschiedener Nährstoffe und Arzneimittel auf die Gallenabsonderung vgl. man übrigens HEIDENHAIN l. c.; STADELMANN, Der Ikterus, und BARBÉRA l. c. Vgl. ferner die Referate in MALYS Jahresbericht 43 und A. P. WINOGRADOW, PFLÜGERS Arch. 205. ⁴ Ebenda 3. Vgl. auch FOSTER, HOOPER und WHIPPLE l. c. ⁵ Bioch. Zeitschr. 146.

Natriumsalizylat soll auch ein Cholagogum sein; nach F. SMYTH und WHIPPLE¹ soll es indessen nicht die Menge der abgesonderten gallensauren Salze vermehren, und bei Untersuchungen über die Gallenabsonderung dürfte es überhaupt wichtig sein, nicht nur das Volumen der Galle, sondern auch ihren Gehalt an Gallensäuren und Gallenfarbstoff zu bestimmen. Man muß auch zwischen der Absonderung von schleimhaltiger Galle und dem eigentlichen Sekrete der Leberzellen unterscheiden (TH. BRUGSCH und H. HORSTERS)².

Säuren, und in erster Linie unter normalen Verhältnissen die Salzsäure, scheinen ein physiologischer Reiz für die Gallenabsonderung zu sein. Nach FALLOISE und FLEIG wirken die Säuren auf das Duodenum und den obersten Teil des Jejunums, und die Wirkung kommt durch eine Sekretinbildung wie bei der Einwirkung von Säuren auf die Pankreassaftabsonderung zustande (vgl. Kapitel 9). In analoger Weise soll nach FALLOISE³ das Chloralhydrat, in das Duodenum eingeführt, durch ein besonderes „Chloralsekretin“ die Gallenabsonderung anregen. Bezüglich der Wirkung von proteino-genen Aminen mag erwähnt werden, daß nach D. ALPERN⁴ das Histamin die Gallenabsonderung vermehrt, eine Wirkung, die von Atropin aufgehoben wird. Tyramin soll nach ihm die Absonderung hemmen.

Leber- und Blasengalle. Die Galle ist ein Gemenge von dem Sekrete der Leberzellen und dem sog. Schleim, welcher von den Drüsen der Gallengänge und von der Schleimhaut der Gallenblase abgesondert wird. Das Sekret der Leber, welches regelmäßig einen niedrigeren Gehalt an festen Stoffen als die Blasengalle hat, ist dünnflüssig und klar, während die in der Blase angesammelte Galle, infolge einer Resorption von Wasser und der Beimengung von „Schleim“, mehr zähe und dickflüssig und durch Beimengung von Zellen, Pigmentkalk und dergleichen trübe wird. Das spez. Gewicht der Blasengalle schwankt bedeutend, beim Menschen zwischen 1,01 und 1,04. Die Reaktion ist alkalisch auf Lackmus. Die Blasengalle hat eine wechselnde, schwach alkalische bis saure Reaktion und bei verschiedenen Tieren ist nach OKADA⁵ $P_H = 7,47-5,33$. Die Farbe ist bei verschiedenen Tieren wechselnd, goldgelb, gelbbraun, olivenbraun, braungrün, grasgrün oder blaugrün. Die Menschengalle, wie man sie von Hingerichteten unmittelbar nach dem Tode erhält, ist gewöhnlich goldgelb oder gelb mit einem Stich ins Bräunliche. Es kommen jedoch auch Fälle vor, in welchen die frische Blasengalle des Menschen eine grüne Farbe hat. Die gewöhnliche Leichengalle hat eine wechselnde Farbe. Die Galle einiger Tiere hat einen eigentümlichen Geruch. So hat z. B. die Rindergalle, besonders beim Erwärmen, einen Geruch nach Moschus. Der Geschmack der Galle ist ebenfalls bei verschiedenen Tieren ein verschiedener. Die Menschen- und Rindergallen schmecken bitter mit einem süßlichen Nachgeschmack. Die Galle von Schweinen und Kaninchen hat einen intensiven, rein bitteren Geschmack. Beim Erhitzen zum Sieden gerinnt die Galle nicht. Die Rindergalle enthält nur Spuren von echtem Muzin, und ihre schleimige Beschaffenheit rührt nach PALJKULL hauptsächlich von einem muzinähnlichen Nukleoalbumin her. Ähnlich verhalten sich auch die Gallen mehrerer vom Verfasser untersuchten Tiere. In der Menschengalle hat HAMMARSTEN⁶ dagegen echtes Muzin gefunden. Allem Anscheine nach stammt dieses Muzin aus den Gallengängen, denn einerseits fand Verfasser es in der aus dem Ductus hepaticus ausfließenden Galle und andererseits sondert die Gallenblasenschleimhaut nach WAHLGREN⁷ auch beim Menschen kein Muzin, sondern ein muzinähnliches Nukleoalbumin ab.

¹ Journ. of biol. Chem. 59. ² Zeitschr. f. ges. exp. Med. 43. ³ FALLOISE, Bull. Acad. Roy. de Belg. 1903; FLEIG ebenda 1903. ⁴ Bioch. Zeitschr. 137. ⁵ Journ. of Physiol. 50. ⁶ PALJKULL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 12; HAMMARSTEN l. c. Nova Act. (3) 16 und Ergebn. d. Physiol. 4. ⁷ MALYS Jahresb. 32.

Als spezifische Bestandteile enthält die Galle *Gallensäuren*, an Alkalien gebunden, und *Gallenfarbstoffe* und als andere Bestandteile in wechselnden Mengen Lecithin und andere Phosphatide, Cholesterin, Seifen, Neutralfette, Harnstoff, Harnsäure, Ätherschwefelsäure, ferner Spuren von gepaarten Glukuronsäuren, Enzyme, Mineralstoffe, hauptsächlich Chloride und daneben Phosphate von Kalzium, Magnesium und Eisen. Spuren von Kupfer kommen auch vor.

Gallensaure Alkalien. Die bisher am besten studierten Gallensäuren können auf zwei Gruppen, die Glykochol- und die Taurocholsäuregruppe, verteilt werden. Wie HAMMARSTEN¹ gefunden hat, kommt indessen bei Haifischen auch eine dritte Gruppe von Gallensäuren vor, die reich an Schwefel sind und wie die Ätherschwefelsäuren beim Sieden mit Salzsäure Schwefelsäure abspalten. Alle Glykocholsäuren sind stickstoffhaltig, aber schwefelfrei und können unter Wasseraufnahme in Glykokoll und eine stickstofffreie Säure, eine Cholalsäure, gespalten werden. Alle Taurocholsäuren enthalten Stickstoff und Schwefel und werden unter Wasseraufnahme in schwefelhaltiges Taurin und eine Cholalsäure gespalten. Daß es verschiedene Glykochol- und Taurocholsäuren gibt, liegt also daran, daß es mehrere Cholalsäuren gibt².

Die bei Haifischen gefundene gepaarte Gallensäure, von HAMMARSTEN Scymnol-schwefelsäure genannt, liefert als nächste Spaltungsprodukte Schwefelsäure und eine stickstofffreie Substanz, Scymnol ($C_{27}H_{46}O_5$), welche die für die Cholsäure charakteristischen Farbenreaktionen gibt.

Die verschiedenen Gallensäuren kommen in der Galle als Alkalisalze, und zwar, entgegen älteren Angaben, auch bei Seefischen (ZANETTI)³ überwiegend als Natriumverbindungen vor. In der Galle einiger Tiere findet sich fast nur Glykocholsäure, in der anderer nur Taurocholsäure und bei anderen Tieren ein Gemenge von beiden (vgl. unten).

Eigenschaften. Sämtliche gallensaure Alkalien sind löslich in Wasser und Alkohol, aber unlöslich in Äther. Ihre Lösung in Alkohol wird deshalb von Äther gefällt, und diese Fällung ist bei hinreichend vorsichtiger Arbeit für fast alle bisher untersuchte Gallen in Rosetten oder Ballen von feinen Nadeln oder 4–6seitigen Prismen kristallisiert erhalten worden (PLATTNERS kristallisierte Galle). Auch die frische Menschengalle kristallisiert leicht. Die Gallensäuren und deren Salze sind optisch aktiv und rechtsdrehend. Zu Neutralsalzen verhalten sich die Salze der verschiedenen Gallensäuren etwas verschieden. Die Alkalisalze der gewöhnlichsten, am besten studierten Gallensäuren aus Menschen-, Rind- und Hundegalle werden aber nach TENGSTRÖM⁴ von Ammonium- und Magnesiumsulfat wie auch, in reinem Zustande, von Natriumnitrat und Chlor-natrium (bis zur Sättigung eingetragen) gefällt. Kalium- und Natriumsulfat fallen sie dagegen nicht. Aus der Galle direkt können die gallensauren Alkalien infolge der Anwesenheit von fällungshemmenden Stoffen, unter anderen Öl-seife, nicht direkt mit NaCl ausgesalzen werden.

Von konzentrierter Schwefelsäure werden die Gallensäuren bei Zimmer-temperatur zu einer rotgelben, prachtvoll in grün fluoreszierenden Flüssigkeit gelöst. Hierbei findet nach PREGL eine Oxydation unter Reduktion der Schwefel-säure zu Schwefeldioxyd statt. Die fluoreszierende Substanz hat PREGL⁵ Dehydrocholon genannt. Bei vorsichtigem Erwärmen mit konzentrierter Schwefelsäure und ein wenig Rohrzucker geben die Gallensäuren eine prachtvoll kirschrote oder rotviolette Flüssigkeit. Auf diesem Verhalten gründet sich die PETTENKOFERSche Reaktion auf Gallensäuren.

¹ HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 24. ² Die Arbeiten von STRECKER über die Gallensäuren findet man in Annal. d. Chem. u. Pharm. 65, 67, 70. ³ Vgl. chem. Zentralbl. 1903, 1, S. 180. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 41. ⁵ Ebenda 45.

Die PETTENKOFERSche Gallensäureprobe führt man in folgender Weise aus. In einer kleinen Porzellanschale löst man eine ganz kleine Menge Galle in Substanz direkt in wenig konzentrierter Schwefelsäure und erwärmt, oder man mischt ein wenig der gallensäurehaltigen Flüssigkeit mit konzentrierter Schwefelsäure unter besonderem Achtgeben darauf, daß in beiden Fällen die Temperatur nicht höher als $+60-70^{\circ}\text{C}$ steigt. Dann setzt man unter Umrühren vorsichtig mit einem Glasstabe eine 10%ige Rohrzuckerlösung tropfenweise zu. Bei Gegenwart von Galle erhält man nun eine prachtvoll rote Flüssigkeit, deren Farbe bei Zimmertemperatur nicht verschwindet, sondern gewöhnlich im Laufe eines Tages mehr blau-violett wird. Die rote Flüssigkeit zeigt in dem Spektrum zwei Absorptionsstreifen, den einen bei F und den anderen zwischen D und E, neben E.

Diese außerordentlich empfindliche Reaktion mißglückt jedoch, wenn man zu stark erwärmt oder eine nicht passende Menge — besonders zu viel — Zucker zusetzt. In dem letztgenannten Falle verkohlt der Zucker leicht und die Probe wird mißfarbig, braun oder schwarzbraun. Wenn die Schwefelsäure schweflige Säure oder die niedrigen Oxydationsstufen des Stickstoffes enthält, mißglückt die Reaktion leicht. Mehrere andere Stoffe als die Gallensäuren, wie Eiweiß, Ölsäure, Phosphatide, Amylalkohol, Morphin u. a., können eine ähnliche Reaktion geben, und man darf daher in zweifelhaften Fällen die spektroskopische Untersuchung der roten Lösung und Prüfung in anderer Weise nicht unterlassen.

Zu der PETTENKOFERSchen Gallensäureprobe kann statt des Zuckers Furfurol benutzt werden (MYLIUS). Nach MYLIUS und v. UDRANSZKY¹ wendet man am besten eine Furfurollösung von 1%/₀₀ an. Man löst die Galle in Alkohol, welcher jedoch erst mit Tierkohle von Verunreinigungen befreit werden muß. Zu je 1 ccm der alkoholischen Gallenlösung in einem Reagenzglaschen setzt man 1 Tropfen Furfurollösung und 1 ccm konzentrierter Schwefelsäure und kühlt dann wenn nötig ab, damit die Probe sich nicht zu sehr erwärme. In dieser Weise ausgeführt, soll die Reaktion noch $\frac{1}{20}-\frac{1}{30}$ mg Cholsäure anzeigen (v. UDRANSZKY). Auch andere Modifikationen der PETTENKOFERSchen Probe sind vorgeschlagen worden.

Die Reaktion mit Furfurol ist nach VILLE und DERRIEN nicht identisch mit der, welche man mit Rohrzucker erhält, und die Absorptionsstreifen haben nicht in beiden Fällen dieselbe Lage. Die Reaktion mit Rohrzucker beruht übrigens nach den genannten Forschern nicht auf einer Furfurolbildung aus dem Zucker. Die Säure hydrolysiert den Rohrzucker und aus der hierbei entstandenen Fruktose wird durch weitere Säurewirkung 4-Methyl-2-Oxyfurfurol gebildet, welches mit der Cholsäure die Farbenreaktion gibt. Statt Furfurol können nach VILLE und DERRIEN² auch andere Aldehyde wie Vanillin und Anisaldehyd benutzt werden.

Glykocholsäure. Die Zusammensetzung der in der Menschen- und Rindergalle vorkommenden, am meisten studierten Glykocholsäure wird durch die Formel $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{NO}_6$ ausgedrückt. In der Galle der Fleischfresser fehlt die Glykocholsäure ganz oder fast ganz. Beim Sieden mit Säuren oder Alkalien wird die Glykocholsäure, der Hippursäure analog, in Cholsäure und Glykokoll zerlegt.

Durch Einwirkung von Hydrazinhydrat auf Cholsäureäthylester haben BONDÍ und MÜLLER³ erst Cholsäurehydrazid, dann durch Einwirkung von salpetriger Säure aus ihm Cholsäureazid, $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{CO}\cdot\text{N}_3$, und endlich aus dem letzteren in alkalischer Lösung mit Glykokoll unter Abspaltung von Stickstoffalkali Glykocholsäure synthetisch dargestellt.

Die Glykocholsäure kristallisiert in feinen, farblosen Nadeln oder Prismen. Sie löst sich schwer in Wasser (in etwa 300 Teilen kalten und 120 Teilen siedenden Wassers) und wird daher leicht durch Zusatz von einer verdünnten Mineralsäure zu der Lösung des Alkalisalzes in Wasser ausgefällt. Nach BONDÍ⁴ ist sie eine ziemlich starke Säure, etwa von der Stärke der Milchsäure, aber viel stärker als die Essigsäure. Die letztgenannte Säure fällt aber ebenfalls die Glykocholsäure aus der Lösung ihres Alkalisalzes in Wasser. Die Glykocholsäure löst sich

¹ MYLIUS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 11; UDRANSZKY ebenda 12. ² Chem. Zentralbl. 1909, 2, S. 1699 und Compt. rend. soc. biol. 64 u. 66. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 47. ⁴ Zeitschrift f. physiol. Chem. 53.

leicht in starkem Alkohol, aber schwer in Äther. Die Lösungen haben einen bitteren, gleichzeitig süßlichen Geschmack. Der Schmelzpunkt wechselt je nach der verschiedenen Darstellungsmethoden. Nach LETSCHE sintert die kristallwasserhaltige Säure ($1\frac{1}{2}$ Mol. Kristallwasser) bei raschem Erhitzen bei 126° , und bei 130° ist ein lebhaftes Aufschäumen zu beobachten. Die kristallwasserfreie Säure sintert bei 130 – 132° und zersetzt sich unter Aufschäumen bei 154 bis 155° C. Die mehrmals aus Alkohol durch Wasserzusatz kristallisierte, bei 100 – 105° getrocknete Säure schmilzt nach Verfasser¹ bei 126 – 128° C.

Die Salze mit Alkalien und alkalischen Erden sind in Wasser löslich. Die Lösung der Alkalisalze in Wasser kann durch NaCl, nicht aber durch KCl, ausgesalzen werden. Die Salze der schweren Metalle sind meistens unlöslich oder schwer löslich in Wasser. Die Lösung des Alkalisalzes in Wasser wird von Bleizucker, Kupferoxyd- und Ferrisalzen und Silbernitrat gefällt.

Beim Sieden mit Wasser geht die Säure in die mit ihr nach LETSCHE² wahrscheinlich physikalisch isomere Paraglykocholsäure über, welche in langgestreckten Blättchen kristallisiert, in kristallwasserhaltiger Form bei etwa 186° ein leichtes Sintern zeigt und bei 198° C unter Aufschäumen sich zersetzt. Durch Auflösung in Alkohol oder in verdünnten Alkalien geht die Parasäure in die gewöhnliche Glykocholsäure über.

Glykcholeinsäure (Glykodesoxycholsäure) ist eine zweite, zuerst von WAHLGREN³ aus Rindergalle isolierte Glykocholsäure von der Formel $C_{26}H_{43}NO_5$, und sie ist außer in der Rindergalle auch in Menschengalle und in der Galle des Moschusochsen nachgewiesen worden (HAMMARSTEN)⁴. Diese Säure lieferte bei hydrolytischer Spaltung Choleinsäure, welche nach WIELAND und SORGE eine Additionsverbindung von Desoxycholsäure mit Fettsäure ist (vgl. unten).

Nach dem von BONDÌ und MÜLLER (vgl. oben) ausgearbeiteten Verfahren haben WIELAND und STENDER⁵ die Glykodesoxycholsäure synthetisch dargestellt; aber diese Säure war nicht identisch mit der von WAHLGREN dargestellten Säure. Sie hatte nämlich einen bedeutend höheren Schmelzpunkt, 187 – 188° C, und wich auch in ein paar anderen Beziehungen ein wenig von ihr ab. Spez. Drehung in Alkohol (bei $c = 2,389\%$) (α) $D = +48,7^{\circ}$.

Die Glykcholeinsäure, wie sie WAHLGREN erhielt, kann wie die Glykocholsäure in Büscheln von feinen Nadeln kristallisieren, wird aber oft in kürzeren dicken Prismen erhalten. Sie ist viel schwerlöslicher in Wasser, auch in siedendem, als die Glykocholsäure und schmilzt bei 175 – 176° C. Die Alkalisalze sind löslich in Wasser, haben einen fast rein bitteren Geschmack und werden von Neutralsalzen (NaCl) leichter als die Glykcholate gefällt. Die Lösungen der Alkalisalze werden nicht nur von Salzen der schweren Metalle, sondern auch von Barium-, Kalzium- und Magnesiumsalzen gefällt.

Das Prinzip der Reindarstellung der Glykocholsäuren besteht darin, daß man eine 2 – 3% ige Lösung der schleimfreien Galle, wenn sie reich an Glykocholsäure ist (sog. HÜFNER-Galle)⁶ mit Äther und darauf mit 2% iger Salzsäure versetzt. Wird die Galle nicht direkt von Salzsäure gefällt (relativ glykcholeinsäurearme Galle), so fällt man erst mit Eisenchlorid- oder (am besten) Bleizuckerlösung die Hauptmasse der Glykocholsäure aus, zersetzt den Niederschlag mit Sodalösung und versetzt die 2% ige Lösung wie oben mit Äther und Salzsäure. Die auskristallisierte, gewaschene Masse wird mit Wasser ausgekocht und die beim Erkalten auskristallisierte Glykocholsäure aus heißem Wasser oder aus Alkohol durch Zusatz von Wasser umkristallisiert. Die nach dem Auskochen mit Wasser zurückgebliebenen Reste (Paraglykocholsäure und Glykcholeinsäure) werden in Bariumsalze übergeführt und nach einem umständlichen Verfahren (vgl. WAHLGREN) auf Glykcholeinsäure

¹ Vgl. ABDERHALDEN, Die bioch. Arbeitsmethode, 2, 2, S. 648. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 60 u. 73. ³ Ebenda 36. ⁴ Ebenda 43. ⁵ H. WIELAND mit H. SORGE ebenda 97; mit H. STENDER ebenda 106. ⁶ HÜFNER, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 10, 19 u. 25.

verarbeitet. Bezüglich der Darstellung beider Säuren wird im übrigen auf größere Werke hingewiesen.

Hyoglykocholsäure hat man die kristallisierende Glykocholsäure der Schweinegalle genannt. Sie ist eine mit Glykokoll gepaarte besondere Cholsäure, die in der Schweinegalle vorkommt und nach WINDAUS und A. BOHNE¹ eine Desoxycholsäure ist. Die gepaarte Säure ist dementsprechend eine Glykohyodesoxycholsäure von der Formel $C_{26}H_{48}NO_5$. Sie kristallisiert in sechseckigen Blättchen vom Schmelzpunkte 215–216° und ist sehr schwer löslich in Wasser. Die Alkalisalze, deren Lösungen einen intensiv bitteren Geschmack ohne süßlichen Nebengeschmack haben, werden von $CaCl_2$, $BaCl_2$ und $MgCl_2$ gefällt und können von Na_2SO_4 in hinreichender Menge zugesetzt, wie eine Seife ausgesalzen werden. Durch Ausfällung mit NaCl in solcher Menge, daß der Niederschlag beim Erwärmen sich wieder löst, kann man beim Erkalten das Alkalisalz in makroskopischen Kristallen erhalten (HAMMARSTEN)². Neben dieser Säure kommt in der Schweinegalle noch eine zweite, sehr ähnliche Glykocholsäure vor (JOLIN)³.

Das **Glykocholat** in der Galle der Nager wird auch von den obengenannten Erdsalzen gefällt, kann aber, wie das entsprechende Salz der Menschen- oder Rindergalle, durch Sättigung mit einem Neutralsalz nicht direkt aus der Galle ausgeschieden werden. **Guanogallensäure** ist eine der Glykocholsäuregruppe vielleicht angehörige, in Perugano gefundene, nicht näher untersuchte Säure.

Taurocholsäure. Die in der Galle von Menschen, Fleischfressern, Rindern und einigen anderen Pflanzenfressern, wie Schafen und Ziegen, vorkommende Taurocholsäure hat die Zusammensetzung $C_{26}H_{45}NSO_7$. Beim Sieden mit Säuren und Alkalien spaltet sie sich in Cholsäure und Taurin. Die Taurocholsäure ist von BONDI und MÜLLER nach demselben Prinzip wie die Glykocholsäure synthetisch dargestellt worden.

Die Taurocholsäure kann nach dem von HAMMARSTEN⁴ angegebenen Verfahren leicht in Gruppen von feinen Nadeln oder, bei langsamer Kristallisation, in schönen Prismen erhalten werden. Die Kristalle sind luftbeständig, zersetzen sich aber bei über 100° C. Sie sind löslich in Alkohol, aber unlöslich in Äther, Benzol und Azeton. In Wasser ist die Säure sehr leicht löslich und die Lösung hat einen überwiegend süßen, nur wenig bitteren Geschmack. Die Säure kann ihrerseits auch die schwer lösliche Glykocholsäure in Lösung halten. Dies ist der Grund, warum ein Gemenge von Glykocholat mit einer genügenden Menge von Taurocholat, wie es oft in der Rindergalle vorkommt, nicht von einer verdünnten Säure gefällt wird. Die Salze der Taurocholsäure sind im allgemeinen leicht löslich in Wasser, und die Lösungen der Alkalisalze werden nicht von Kupfersulfat, Silbernitrat oder Bleizucker gefällt. Bleiessig erzeugt dagegen einen in siedendem Alkohol löslichen Niederschlag. Das Alkalisalz wird aus wässriger Lösung nicht nur von denselben Neutralsalzen wie das Glykocholat, sondern außerdem auch von Chlorkalium, Natrium- und Kaliumazetat gefällt.

Taurocholeinsäure (Taurodesoxycholsäure) ist eine zweite, von HAMMARSTEN in der Hundegalle nachgewiesene und von GULLBRING⁵ aus Rindergalle isolierte Taurocholsäure von der Formel $C_{26}H_{45}NSO_6$ oder $C_{27}H_{47}NSO_6$. Die Säure ist bisher nur amorph erhalten worden. Sie ist leicht löslich in Wasser mit widrig bitterem Geschmack. Sie ist auch leicht löslich in Alkohol, aber unlöslich in Äther, Azeton, Chloroform und Benzol. Das in Wasser lösliche Alkalisalz kann durch NaCl als eine honigähnliche Masse ausgesalzen werden. Die Lösung des Salzes wird von Eisenchlorid gefällt. Die Spaltungsprodukte sind Taurin und Choleinsäure (vgl. unten, Desoxycholsäure).

Nach dem oben erwähnten Prinzip (BONDI und MÜLLER) haben WIELAND und STENDER⁶ eine Taurodesoxycholsäure synthetisch dargestellt. Die Säure kristallisiert, hat aber keinen scharfen Schmelzpunkt, schmeckt intensiv bitter und hat in wässriger Lösung ($c = 1,997\%$) (α) $D = +33,04^\circ$. Da die

¹ Annal. d. Chem. 433. ² Nicht veröffentlichte Untersuchung. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 12 u. 13. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 43. ⁵ HAMMARSTEN ebenda 43; GULLBRING ebenda 45. ⁶ l. c. 106.

von GULLBRING isolierte Säure nicht rein war, ist ein Vergleich mit der synthetisch dargestellten Säure nicht möglich.

Die Darstellung der Taurocholsäuren geschieht am einfachsten aus einer glykocholsäurefreien oder an dieser Säure sehr armen Galle, wie Fisch- oder Hundegalle, am einfachsten aus der letzteren. Die Wasserlösung der schleimfreien Galle wird mit Eisenchlorid möglichst vollständig gefällt. Dieser Niederschlag wird auf Taurocholeinsäure und das Filtrat auf Taurocholsäure verarbeitet. Aus dem Filtrate wird erst das Eisen mit Na_2CO_3 entfernt, und dann wird das schwach alkalische Filtrat mit NaCl gesättigt. Es scheidet sich hierbei das Taurocholat aus, welches, nach weiterer Reinigung, mit salzsäurehaltigem Alkohol zerlegt wird. Die Taurocholsäure wird aus dem alkoholischen Filtrate mit Äther gefällt und aus wasserhaltigem Alkohol durch Ätherzusatz umkristallisiert. Zur Darstellung der Taurocholeinsäure wird die obige Eisenfällung mit Soda behandelt, das Alkalisalz der Taurocholeinsäure mit salzsäurehaltigem Alkohol zerlegt, die Säure aus der alkoholischen Lösung mit Äther gefällt und die Fällung aus Alkohol mit Äther wiederholt.

Chenotaurocholsäure hat man eine in der Gänsegalle als die wesentlichste Gallensäure derselben vorkommende Säure genannt. Sie ist eine Taurodesoxycholsäure, deren entsprechende Cholalsäure unten näher besprochen werden soll.

Die Taurocholsäuren sind zum Unterschied von den Glykocholsäuren im allgemeinen leicht löslich in Wasser. In der Galle des Walrosses kommt indessen eine verhältnismäßig schwer lösliche, leicht kristallisierende Taurocholsäure vor, die wie eine Glykocholsäure aus der Lösung des Alkalisalzes in Wasser durch Zusatz einer Mineralsäure ausgefällt werden kann (HAMMARSTEN)¹.

Bei der Hydrolyse spalten sich, wie oben erwähnt, die gepaarten Gallensäuren in stickstofffreie Cholalsäuren und Glykokoll bzw. Taurin. Die am genauesten studierten Cholalsäuren sind in erster Linie die in Rindergalle vorkommenden. Diese sind die zwei Säuren Cholsäure und Desoxycholsäure und hierzu kommt noch die in neuerer Zeit von H. FISCHER² in Rindergallensteinen gefundene und dann von H. WIELAND und P. WEYLAND³ aus Rindergalle dargestellte und eingehend studierte Lithocholsäure.

Cholalsäuren. Die Konstitution dieser drei Säuren ist in letzter Zeit Gegenstand zahlreicher Untersuchungen von mehreren Forschern, unter denen in erster Linie H. WIELAND⁴ und Mitarbeiter zu nennen sind, gewesen. Die wesentlichsten Resultate dieser und älterer Forschungen sind folgende:

Die drei Säuren, Cholsäure ($\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_5 = \text{C}_{23}\text{H}_{36}(\text{OH})_3 \cdot \text{COOH}$), Desoxycholsäure ($\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_4 = \text{C}_{23}\text{H}_{37}(\text{OH})_2 \cdot \text{COOH}$) und Lithocholsäure ($\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_3 = \text{C}_{23}\text{H}_{38}(\text{OH}) \cdot \text{COOH}$) sind gesättigte, einbasische Alkoholsäuren. Sie stammen von demselben Kohlenwasserstoff, $\text{C}_{24}\text{H}_{42}$, her; und da dieser Kohlenwasserstoff um 4 Wasserstoffmoleküle ärmer als der entsprechende aliphatische Kohlenwasserstoff ist, muß er 4 hydroaromatische Ringe enthalten. Für die nähere Kenntnis des chemischen Baues der genannten Säuren ist ihr Verhalten teils bei der Oxydation und teils bei der Trockendestillation mit nachfolgender Hydrierung sehr belehrend gewesen.

Ungesättigte Säuren. Bei der Trockendestillation im Vakuum findet eine Abspaltung von Wasser statt, und WIELAND und Mitarbeiter erhielten nach diesem Verfahren aus der Cholsäure die dreifach ungesättigte Cholatrienkarbonsäure, $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_2$, aus der Desoxycholsäure die zweifach ungesättigte Choladienkarbonsäure, $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_2$, und aus der Lithocholsäure die einfach ungesättigte Cholensäure, $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_2$. Alle drei Säuren konnten dann durch Hydrierung in die gesättigte Cholankarbonsäure, $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_2$, übergeführt werden.

WIELAND hat vorgeschlagen, den Kohlenwasserstoff $\text{C}_{24}\text{H}_{42}$, von welchem man die Säuren ableiten kann, als Cholan zu bezeichnen. Die Stammsäure

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 61. ² Ebenda 73. ³ Ebenda 110. ⁴ Die Arbeiten von WIELAND und Mitarbeitern findet man ebenda 80, 97, 98, 106, 108, 110, 114, 119, 120, 123, 130, 134 u. 142.

$C_{24}H_{40}O_2$ (die Cholankarbonsäure) nennt er Cholansäure, wobei er die seit alters her mit diesem Namen belegten Säuren ($C_{24}H_{36}O_7$), zur Vermeidung von Verwechslungen, Desoxybiliansäure resp. Isodesoxybiliansäure nennt. Die Cholsäure wird in Übereinstimmung hiermit als Trioxy-, die Desoxycholsäure als Dioxy- und die Lithocholsäure als Monoxycholansäure bezeichnet.

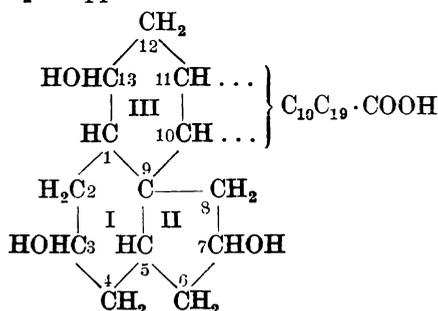
Beziehungen des Cholesterins zu den Cholalsäuren. Der Kohlenwasserstoff Cholan enthält wie das Cholesterin 4 hydromomatische Ringe, und die nahen Beziehungen zwischen Cholesterin und Cholalsäuren sind namentlich von WINDAUS (vgl. Kapitel 4) und WIELAND mit deren Mitarbeitern klargestellt worden. Bei Oxydation von dem gesättigten Grundkohlenstoff des Cholesterins, dem Cholestan $C_{27}H_{48}$, erhielt WINDAUS eine mit der Cholansäure isomere Säure, die in naher Beziehung zu der Desoxycholsäure der Schweinegalle steht. Bei Oxydation von dem isomeren Kohlenwasserstoff, dem Pseudocholestan, erhielt er dagegen die Stammsäure Cholansäure selbst. Bei der Oxydation treten aus der Seitenkette des Cholesterins 3 Kohlenstoffatome als Azeton aus, und die Isobutylgruppe wird durch Karboxyl ersetzt. Dementsprechend nimmt man an, daß die Cholansäure und die Cholalsäuren eine fünfgliedrige mit einer Karboxylgruppe endigende Seitenkette enthalten. Da die Cholalsäuren keine andere Karboxylgruppe enthalten, sind sie also einbasische Säuren.

Oxydationsprodukte. Bei gelinder Oxydation der Cholalsäuren tritt Wasserstoff aus, und es entstehen die entsprechenden einbasischen Ketosäuren, nämlich Dehydrocholsäure¹, $C_{20}H_{33}(CO)_3 \cdot COOH$, Dehydrodesoxycholsäure, früher von LATSCHINOFF² Dehydrocholeinsäure genannt, $C_{21}H_{35}(CO)_2 \cdot COOH$, und Dehydrolithocholsäure, $C_{22}H_{37}(CO) \cdot COOH$ (WIELAND), was also zeigt, daß die drei Säuren resp. 3, 2 und 1 sekundäre Alkoholgruppen enthalten. Bei weiterer Oxydation entstehen, unter Aufspaltung eines sauerstoffhaltigen Ringes mit Bildung von zwei Karboxylgruppen, dreibasische Keto-säuren. Die Cholsäure liefert die zwei isomeren Säuren Bilian- und Isobilian-säure, $C_{24}H_{34}O_8$ (CLEVE, LATSCHINOFF)³, die Desoxycholsäure Cholan- und Isocholansäure, $C_{24}H_{36}O_7$ (TAPPEINER, LATSCHINOFF, PREGL)⁴, welche nach WIELAND (siehe oben) zweckmäßiger Desoxybilian- und Isodesoxybilian-säure genannt werden, und die Lithocholsäure liefert Lithobiliansäure, $C_{24}H_{38}O_6$ (WIELAND). Eine Isolithobiliansäure hat man nicht direkt aus der Lithocholsäure, sondern indirekt aus der Cholsäurereihe (W. BORSCHKE und F. HALL-WASS)⁵ und aus dem Koprosterin (WINDAUS und TH. RIEMANN)⁶ darstellen können.

W. BORSCHKE und E. ROSENKRANZ⁷ haben die Bilian- und Isobiliansäure zu (Cholan- und Isocholansäure, d. h. zu) Desoxybilian- und Isodesoxybilian-säure reduzieren können, wodurch gezeigt wurde, daß die beiden sekundären Alkoholgruppen in der Desoxycholsäure auch in der Cholsäure in gleicher Stellung enthalten sind. Diese zwei Gruppen finden sich nach WIELAND in je einem von zwei kondensierten hydroaromatischen Ringen, die eine in einem Sechsring und die andere höchst wahrscheinlich in einem Fünfring. Die sekundäre Alkoholgruppe der Lithocholsäure findet sich in einem Sechsring, und es ist dieser Sechsring, welcher bei der Bildung der verschiedenen Biliansäuren geöffnet wird. Die dritte sekundäre Alkoholgruppe der Cholsäure findet sich in einem dritten Ring, einem Sechsring, dessen Konstitution besonders WIELAND und Mitarbeiter zum Gegenstand eingehender Untersuchungen gemacht haben.

¹ HAMMARSTEN, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 14. ² P. LATSCHINOFF ebenda 18; F. PREGL, Wien. Sitzungsber. 111; Math. Nat. Kl. 1902; WIELAND (und SORGE) l. c. 97. ³ P. CLEVE, Bull. soc. chim. 35; LATSCHINOFF l. c. 15 u. 19; LASSAR COHN ebenda 32; PREGL l. c. ⁴ TAPPEINER, Wien. Sitzungsber. Math. Nat. Kl. 87; PREGL, Monatsh. f. Chem. 24. ⁵ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 55. ⁶ Zeitschr. f. physiol. Chem. 126. ⁷ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 52.

Konstitution der Cholalsäuren. In einer jüngst erschienenen Arbeit von WIELAND mit O. SCHLICHTING¹ ist es ihnen gelungen, die Cholsäure bis zu einer Säure von der empirischen Formel $C_{16}H_{24}O_8$ abzubauen, eine Säure, die weiter zu einer Trikarbonsäure, $C_{13}H_{20}O_6$, abgebaut wurde. Bei der Entstehung der Säure $C_{16}H_{24}O_8$ werden aus der Seitenkette zwei CH_2 -Gruppen wegoxydiert, während die neue Säure noch den vierten Ring enthält, und auf Grund der neugewonnenen Resultate hat WIELAND zwei eventuelle Formeln für die Konstitution der Cholsäure aufgestellt. Da indessen die Struktur des vierten Ringes wie auch die Beziehung des letzteren zu der Seitenkette nicht sicher ermittelt ist, kann man den Ring IV und die Seitenkette bis auf weiteres zu einem noch nicht vollständig erforschten Komplex, $C_{10}H_{19} \cdot COOH$, zusammenführen. Tut man dies, so erhält die Cholsäure, so weit unsere bisherigen Erfahrungen reichen, die untenstehende wahrscheinliche Strukturformel. Die Desoxycholsäure hat bei 13 statt $CHOH$ eine CH_2 -Gruppe und in der Lithocholsäure sind statt der $CHOH$ -Gruppen bei 13 und 7 zwei CH_2 -Gruppen vorhanden.



Durch Oxydation kann die Biliansäure in eine neue Säure, die Ciliansäure, welche von M. SCHENCK² als eine Diketotetrakarbonsäure von der wahrscheinlichsten Formel $C_{24}H_{34}O_{10}$ betrachtet wird, übergeführt werden. Die gegen weitere Oxydation allerdings sehr resistente Ciliansäure haben WIELAND und SCHLICHTING³ durch Oxydation mittelst starker Salpetersäure in eine neue Säure, die Monoketohexakarbonsäure Ciloidansäure $C_{24}H_{34}O_{13}$ überführen können. In dieser Säure ist auch der dritte Ring geöffnet worden. Aus diesen zwei Säuren haben die genannten Forscher dann die zuerst von LETSCHE durch kräftige Oxydation von Cholsäure erhaltene, von SCHENCK Biloidansäure genannte Säure darstellen können. Nach WIELAND⁴ ist sie eine sechsbasische Säure von der Formel $C_{22}H_{32}O_{12}$ und sie enthält drei geöffnete Ringe.

Die bei Oxydation von Cholsäure mit Salpetersäure von mehreren älteren Forschern und auch von späteren erhaltene und studierte Choloidansäure, welche LATSCHINOFF Cholekampsäure genannt hat, entsteht nach WIELAND⁵ nur bei Anwesenheit von Desoxycholsäure. Sie wird nämlich nicht aus reiner Cholsäure oder Biliansäure, wohl aber reichlich aus Desoxycholsäure oder noch leichter aus Desoxybiliansäure erhalten. Die Choloidansäure, $C_{24}H_{36}O_{10}$ (WIELAND), ist eine fünfbasische Säure, die noch zwei Ringe enthält und die aus der als Zwischenstufe bei der Oxydation gebildeten Desoxybiliansäure durch Öffnung auch des Fünfringes unter Bildung von zwei Karboxylen entsteht. Die entsprechende Brandsäure ist wie mehrere andere von WIELAND aus Abbauprodukten der Cholalsäuren dargestellten Brandsäuren von großer Bedeutung für die Erforschung der Konstitution der Cholalsäuren gewesen.

Bei energischer Einwirkung von rauchender Salpetersäure auf Desoxybiliansäure erhielt WIELAND⁶ neben Choloidansäure (und Pseudocholoidansäure) eine in schönen perlmutterglänzenden Schuppen kristallisierende und deshalb von ihm Chollepidansäure genannte Pentakarbonsäure von der Formel $C_{21}H_{30}O_{10}$. Die Säure entsteht durch oxydative Öffnung des Ringes II, unter gleichzeitigem Verlust von 1 Mol. CO_2 , und durch oxydative Entfernung von $2CH_2$ -Gruppen in der Seitenkette.

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 134. ² Vgl. LASSAR-COHN, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 32; F. PREGL, Monatsh. f. Chem. 24; SCHENCK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 87 u. 107. ³ Ebenda 120. ⁴ LETSCHE ebenda 61; SCHENCK ebenda 110 u. 112; WIELAND mit SCHLICHTING ebenda 119 u. 123; vgl. auch BORSCHKE und Mitarbeiter, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 52. ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 108; vgl. auch PREGL ebenda 65. ⁶ Ebenda 134.

Mit der obengenannten Biloidansäure ist nicht zu verwechseln die Biliobansäure, welche H. PRINGSHEIM durch Einwirkung von Brom und Natronlauge auf Cholsäure erhielt. Nach WIELAND¹ ist sie eine Dikarbonsäure, von der Formel $C_{24}H_{34}O_7$, in welcher wahrscheinlich nur der Ring III geöffnet ist.

In seinen Arbeiten über die Konstitution des Ringes III hat WIELAND (mit seinen Schülern) eine größere Anzahl von Säuren erhalten, unter welchen (außer der mit Biloidansäure identischen Norsolannellsäure) hier die Solannellsäure genannt sein mag. Sie ist eine sechsbasische Säure, die noch nur einen ungeöffneten Ring (Solut annellus) hat.

Durch Einwirkung von wasserentziehenden Mitteln haben FR. BOEDECKER und H. VOLK² zwei ungesättigte isomere Dioxycholsäuren, $C_{24}H_{38}O_4$, dargestellt, von welchen die eine Apocholsäure genannt wurde. Die andere Dioxycholsäure ging durch Hydrierung in Desoxycholsäure über. Es ist ferner WIELAND³ (mit E. HONOLD und J. PASCUAL-VILA) gelungen, die Cholsäure über ihren 3-Chlorkohlensäuremethylester in eine Desoxycholsäure umzuwandeln, deren zwei Alkoholgruppen bei 7 und 13 (statt bei 3 und 7 in der gewöhnlichen Desoxycholsäure) sich vorfinden.

Durch elektrolytische Reduktion der Dehydrocholsäure erhielt SCHENCK⁴ die Reduktohydrocholsäure von der Formel $C_{24}H_{38}O_5$. Diese Säure, welche W. BORSCHÉ und F. HALLWASS⁵ auch in anderer Weise durch Reduktion von Dehydrocholsäure erhielten, ist von Interesse dadurch, daß die genannten Forscher über dieselbe als Zwischenstufe Cholsäure in Lithocholsäure überführen konnten. Durch ein anderes Reduktionsverfahren hatte BORSCHÉ⁶ schon früher eine mit der Dehydrodesoxycholsäure isomere β -Dehydrodesoxycholsäure erhalten, die bei der Oxydation eine mit der Desoxybiliansäure isomere Säure (Pseudocholsäure genannt) lieferte.

Cholsäure. Die Säure kristallisiert teils mit 1 Mol. Wasser in rhombischen Tafeln oder Prismen und teils in großen rhombischen Tetraedern oder Oktaedern mit 1 Mol. Kristallalkohol (MYLIUS). Diese Kristalle werden an der Luft bald undurchsichtig, porzellanweiß. Sie lösen sich sehr schwer in Wasser (in 4000 Teilen kaltem und 750 Teilen kochendem), ziemlich leicht in Alkohol, aber sehr schwer in Äther. Die amorphe Cholsäure ist weniger schwer löslich. Die Lösungen haben einen süßlich-bitteren Geschmack. Die Kristalle verlieren den Kristallalkohol erst bei langdauerndem Erhitzen auf 100–120° C. Die wasser- und alkoholfreie Säure schmilzt nach den meisten Angaben bei etwa 195–196° C. Nach BONDI und MÜLLER liegt dagegen der Schmelzpunkt der ganz reinen Säure bei 198° C. Mit Jod geht sie eine charakteristische blaue Verbindung ein (MYLIUS)⁷. Wird feingepulverte Cholsäure in Salzsäure von 25% bei Zimmertemperatur eingetragen, so tritt allmählich eine schöne Violett-Blaufärbung auf, die lange stehen bleibt und erst allmählich in Grün und Gelb übergeht. Die blaue Lösung zeigt ein Absorptionsband um die D-Linie herum (HAMMARSTEN)⁸. Die spez. Drehung der tetraedrischen Säure, in Alkohol gelöst, ist, bei einer Konzentration von 1,5% als Mittel, nach VAHLEN⁹ (α) $D = +31,55^\circ$. Für das Natriumsalz in Wasserlösung war die spez. Drehung bei der Konzentration von 4% (α) $D = +27,65^\circ$.

Die Alkalisalze sind leicht löslich in Wasser, können aber von konzentrierten Alkalilaugen oder Alkalikarbonatlösungen, wie eine ölige, beim Erkalten kristallinisch erstarrende Masse ausgeschieden werden. In Alkohol sind die Alkalisalze weniger leicht löslich und bei genügender Konzentration der heißen Lösung können sie beim Erkalten kristallisieren. Die Lösung der Alkalisalze in Wasser wird, wenn sie nicht zu verdünnt ist, von Bleizucker und von Chlorbarium sogleich oder nach einiger Zeit gefällt. Das Bariumsalz kristallisiert in feinen, seideglänzenden Nadeln; es ist ziemlich schwer löslich in kaltem, etwas leichter löslich in warmem Wasser. In warmem Alkohol ist das Bariumsalz, wie auch das in Wasser unlösliche Bleisalz, löslich.

¹ Mit L. FUKELMAN ebenda 130, wo PRINGSHEIM zitiert ist. ² Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 53–55. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 130. ⁴ Ebenda 63 u. 69. ⁵ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 55. ⁶ Ebenda 52. ⁷ Die Arbeiten von MYLIUS findet man ebenda 19 u. 20 und in Zeitschr. f. physiol. Chem. 11 u. 12; S. BONDI und ERNST MÜLLER ebenda 47. ⁸ Ebenda 61. ⁹ Ebenda 21.

Desoxycholsäure. Diese, von MYLIUS entdeckte Säure kristallisiert aus Eisessig mit 1 Mol. Kristallessigsäure in feinen Nadeln von dem Schmelzpunkte 144—145° C. Sie enthält alle Lösungsmittel, aus denen sie auskristallisiert (außer den Alkoholen), so fest gebunden, daß es tagelangen Trocknens im Hochvakuum bei 130° C bedarf, um Eisessig, Essigester, Äther und Azeton ganz vollständig zu entfernen (WIELAND und SORGE). Aus Alkohol kristallisiert, kann sie leichter, und zwar im Hochvakuum bei 110° C vollständig alkoholfrei erhalten werden. Die wasserfreie und überhaupt von dem Lösungsmittel vollständig freie Säure schmilzt bei 172° C. Die Säure ist sehr schwer löslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol. Geschmack stark bitter. Spez. Drehung der alkoholischen Lösung (2,034% bei 20° C) (α) D = + 57,02 (WIELAND und SORGE). Die Säure gibt keine blaue Jodverbindung und keine Farbenreaktion mit Chlorwasserstoffsäure. Das Bariumsalz ist sehr schwer löslich in Wasser, löst sich in heißem, verdünntem Alkohol und kristallisiert beim Erkalten.

Additionsverbindungen. Die Desoxycholsäure gibt Additionsverbindungen mit Fettsäuren und vielen anderen Stoffen. Eine solche Verbindung ist die zuerst von LATSCHNOFF¹ aus der Rindergalle dargestellte Choleinsäure, C₂₄H₄₀O₄, die man einige Zeit als eine mit der Desoxycholsäure isomere Cholalsäure betrachtet hat. WIELAND und SORGE² haben aber gezeigt, daß sie keine spezifische Cholalsäure, sondern ein Additionsprodukt von 8 Mol. Desoxycholsäure mit 1 Mol. Fettsäure, gewöhnlich ein Gemenge von Stearin- und Palmitinsäure, ist. Die Fettsäure ist so fest an die Desoxycholsäure gebunden, daß das gepaarte System der Choleinsäure nicht nur mit konstantem Schmelzpunkt, 186° C, wiederholt umkristallisiert werden kann, sondern sogar in der gepaarten (Glykodesoxycholsäure) Glykcholeinsäure erhalten bleibt.

Die Desoxycholsäure verbindet sich indessen, wie gesagt, nicht nur mit Fettsäuren (von der Essigsäure ab), sondern mit vielen anderen Stoffen wie Xylol, Phenol, Naphthalin, Kampfer, Benzoesäure und Alkaloiden u. a. zu derartigen Additionsverbindungen, die sämtlich Choleinsäuren, wie Stearin-, Phenol-, Kampfer- usw. Choleinsäure genannt werden können. Eine Choleinsäure dieser Art ist die Essigcholeinsäure, d. h. die mit 1 Mol. Eisessig kristallisierte Desoxycholsäure. Die Eigenschaft der Desoxycholsäure, derartige Verbindungen von dem Choleinsäuretypus zu bilden, gewinnt eine große physiologische Bedeutung dadurch, daß in dieser Weise mehrere in Wasser unlösliche Stoffe, wie Cholesterin, Fettsäuren und Alkaloide in eine wasserlösliche, resorbierbare Form übergehen können.

Lithocholsäure. Diese, wie schon oben angegeben, von H. FISCHER entdeckte Säure kommt nach WIELAND und WEYLAND nur in äußerst geringer Menge, kaum mehr als 2 g in 100 Kilo, in der Rindergalle vor. Sie kristallisiert aus Alkohol in hexagonalen Blättchen. Sowohl die aus Alkohol wie die aus Eisessig (in sechseckigen Blättchen) kristallisierte Säure hat den Schmelzpunkt 186° C. Sie ist in Alkohol, besonders in der Hitze, sehr leicht und in Äther leichter als die beiden anderen Cholalsäuren löslich. In Eisessig ist sie schwer löslich, in Benzol besonders in der Wärme ziemlich löslich, in Gasolin, Ligroin und Wasser unlöslich. Sie ist vollständig geschmacklos. Die spez. Drehung der Säure in absolutem Alkohol in der Konzentration 1,543% fanden WIELAND und WEYLAND bei 19° C gleich (α) D = + 23,33°. Die Alkalisalze sind schwer löslich, sind aber mit Natriumdesoxycholat spielend in Lösung zu bringen. Bezüglich der Darstellung wird auf die Arbeit von WIELAND und WEYLAND³ hingewiesen.

Die Darstellung der Cholsäure und Desoxycholsäure geschieht am besten aus Rindergalle, welche 24 Stunden lang mit Natronlauge von 5—10% gekocht

¹ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 18 u. 20. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 97. ³ Ebenda 110.

wird. Man fällt dann die Rohsäuren mit Salzsäure, löst sie in ammoniakhaltigem Wasser und fällt mit BaCl_2 . Der Niederschlag enthält wesentlich (Cholein- und) Desoxycholsäure, während das Filtrat einen Rest von ihnen und daneben die Hauptmenge der Cholsäure enthält. Bezüglich der weiteren, recht umständlichen Trennung der Säuren, wie auch bezüglich der vielen, zur Reindarstellung der Cholalsäuren vorgeschlagenen Methoden muß auf ausführlichere Handbücher, wie das Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden von ABDERHALDEN hingewiesen werden. (Man vergleiche auch die Arbeit von PREGL und BUCHTALA, Zeitschr. f. physiol. Chem. 74, S. 198 und von WIELAND und SORGE ebenda 97.)

Anthropodesoxycholsäure (= Chenodesoxycholsäure) $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_4$. Die Menschengalle enthält außer Cholsäure und Desoxycholsäure eine dritte, neulich von H. WIELAND und G. REVEREY¹ entdeckte Säure, die Anthropodesoxycholsäure, welche mit der von WINDAUS, J. BOHNE und E. SCHWARZKOPF² gleichzeitig beschriebenen, aus der Gänsegalle dargestellten Cholalsäure, der Chenodesoxycholsäure, identisch ist. Der Menge nach (in der Menschengalle) steht sie um nicht viel hinter der gewöhnlichen Desoxycholsäure, die im Verhältnis zu der Cholsäure relativ viel reichlicher in der Menschen- als in der Rindergalle vorkommt. In der Gänsegalle ist sie die in überwiegender Menge vorkommende Cholalsäure. Die zuerst von SCHOTTEN³ und dann von LASSAR-COHN⁴ aus Menschengalle dargestellte Fellinsäure ist nach WIELAND zweifellos nur unreine Choleinsäure gewesen.

Konstitution. Die neue Säure hat sowohl WIELAND wie WINDAUS in verschiedener Weise in Cholansäure überführen können, und sie gehört also zu der Gruppe der gewöhnlichen Cholalsäuren. Ihre Dehydrosäure, deren Schmelzpunkt nach übereinstimmenden Angaben von WIELAND und WINDAUS bei 153 bis 154° C liegt, hat WIELAND durch katalytische Hydrierung in die Anthropodesoxycholsäure zurückverwandeln können, und sie wird also (im Gegensatz zu den anderen Dehydrocholalsäuren) an beiden CO-Gruppen reduziert. Ihre, von WIELAND dargestellte Biliansäure konnte er in Lithobiliansäure überführen. Die Anthro- (Cheno-) desoxycholsäure ist mit der gewöhnlichen Desoxycholsäure isomer und ihre zwei Hydroxylgruppen haben wahrscheinlich die Lage bei C_3 (Ring I) und C_{13} (Ring III).

Eigenschaften. Die freie Säure ist schwer in guten Kristallen zu erhalten. Sie erscheint aus Essigester oder Äther in weichen, biegsamen, meist undeutlichen Kristallen, die eine gallertartige Masse bilden; sie kann aber auch gut ausgebildete Kristalle geben. Sie löst sich sehr leicht in Alkohol, Eisessig und Azeton, sie ist leichter löslich in Äther und Essigester als die Desoxycholsäure, löst sich aber nicht in Wasser, Petroläther und Benzol. Ihr Schmelzpunkt ist nach WINDAUS 140°, nach WIELAND 105–110° C. (a) D in alkoholischer Lösung nach WIELAND = + 57,02°. Nach ihm reagiert sie schon in sehr kleinen Mengen stark mit dem LIEBERMANN-BURCHARDSchen Reagenze (Eisessig und konzentrierte Schwefelsäure) und gibt eine tief braunrote, in dünnerer Schicht kirschrote Lösung, die dann in braunoliv übergeht. Die Säure ist fast geschmacklos, aber ihr Natriumsalz schmeckt erst ganz schwach süß, dann bitter. Sie gibt sehr schön kristallisierende Alkali- und Bariumsalze. Ihre Dehydrosäure gibt auch schön kristallisierende Ester, von denen besonders der Äthylester zu erwähnen ist, indem sein Schmelzpunkt (133°) einen Beweis für die Identität der Anthro- und Chenodesoxycholsäure geliefert hat.

Die Säure hat nicht die Fähigkeit der Desoxycholsäure, Additionsverbindungen nach dem Choleinsäuretypus zu bilden. Bezüglich ihrer Reindarstellung,

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 140. ² Ebenda 140. ³ Ebenda 11. ⁴ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 27.

welche mit großen Schwierigkeiten verbunden war, wird auf die Arbeit von WIELAND und REVEREY hingewiesen.

Hyodesoxycholsäure, die α -Cholalsäure der Schweinegalle, ist ebenfalls nach WINDAUS und A. BOHNE¹ eine Desoxycholsäure, $C_{24}H_{40}O_4$. Sie gehört aber zu einer anderen Gruppe als die oben erwähnten Cholalsäuren, indem sie nicht von dem Pseudocholestan, sondern von dem isomeren Cholestan sich herleitet. Sie ist der gewöhnlichen Desoxycholsäure isomer, unterscheidet sich aber von ihr dadurch, daß die sekundäre Alkoholgruppe des Ringes I wahrscheinlich nicht die Stellung 3, sondern 4 hat. Übrigens trägt sie das Wasserstoffatom am C_5 in derselben sterischen Lage wie im Cholesterin (siehe S. 192) und nicht wie in der gewöhnlichen Desoxycholsäure.

Die Cholalsäure der Nilpferdgalle² dürfte vielleicht der Hyodesoxycholsäure verwandt sein. Die von HAMMARSTEN³ in Eisbären-galle neben Cholsäure und Choleinsäure gefundene Ursocholeinsäure scheint, in Anbetracht der neueren Erfahrungen über die Cholalsäuren, wahrscheinlich nichts anderes als nicht genügend gereinigte Desoxycholsäure gewesen zu sein. In den Gallen von Walroß und Seehunden hat VERF.⁴ besondere Cholalsäuren, Phocaecholalsäuren, gefunden, von denen die eine, die α -Säure aus Benzol oder Petroleumäther als sechsseitige dünne Blättchen kristallisiert, die bei 152–154° C schmelzen. Ihre Formel ist nicht sicher festgestellt. Die andere, die β -Phocaecholalsäure hat die Formel $C_{24}H_{40}O_5$ und ist mit der Cholsäure isomer. Die Isocholsäure schmilzt jedoch erst bei 220–222° C.

Lithofellinsäure, $C_{20}H_{36}O_4$, hat man eine in orientalischen Bezoarsteinen vorkommende, in Wasser unlösliche, in Alkohol verhältnismäßig leicht, in Äther dagegen nur wenig lösliche, der Cholsäure verwandte Säure genannt. Nach H. FISCHER⁵ ist es jedoch zweifelhaft, ob es hier um eine Gallensäure und nicht vielmehr um eine aus dem Futter der Tiere stammende Substanz sich handelt.

Beim Sieden mit Säuren, bei der Fäulnis im Darne und beim Erhitzen verlieren die Cholalsäuren Wasser und gehen in Anhydride, sog. Dyslysine über. Das, der gewöhnlichen Cholsäure entsprechende Dyslysin, $C_{24}H_{36}O_3$, welches in den Exkrementen vorkommen soll, ist amorph, unlöslich in Wasser und Alkalien. Choloidinsäure, $C_{24}H_{38}O_4$, hat man ein erstes Anhydrid oder eine Zwischenstufe bei der Dyslysinbildung genannt. Beim Sieden mit Alkalilauge werden die Dyslysine angeblich in die entsprechenden Cholalsäuren zurückverwandelt. Infolge der Untersuchungen von WIELAND und BOERSCH⁶ über den Mechanismus der Wasserabspaltung aus den Gallensäuren sind aber die älteren Angaben über Anhydridbildung aus Cholalsäuren einer Revision bedürftig.

Betreffend den Nachweis von Gallensäuren in tierischen Flüssigkeiten wird auf ABDERHALDEN, Handb. d. bioch. Arbeitsmethoden und auf Kapitel 15 hingewiesen.

Gallenfarbstoffe. Die bisher bekannten Gallenfarbstoffe sind verhältnismäßig zahlreich, und allem Anscheine nach gibt es deren noch mehrere. Die Mehrzahl der bekannten Gallenfarbstoffe kommt indessen nicht in der normalen Galle, sondern entweder in alter Leichengalle oder auch, und zwar vorzugsweise, in Gallenkonkrementen vor. Die unter physiologischen Verhältnissen in der Menschengalle vorkommenden Farbstoffe sind das rotgelbe Bilirubin, das grüne Biliverdin und bisweilen auch Urobilin (und Urobilinogen) oder ein demselben nahestehender Farbstoff. Die in Gallensteinen gefundenen Farbstoffe sind (außer dem Bilirubin und dem Biliverdin) Choleprasin, Bilifuszin, Biliprasin, Bilihumin, Bilizyanin (und Choletelin?). Außerdem sind von einigen Forschern auch andere, noch weniger studierte Farbstoffe in der Galle von Menschen und Tieren beobachtet worden. Die zwei obengenannten physiologischen Farbstoffe, das Bilirubin und Biliverdin, sind es auch,

¹ Annal. d. Chem. 433. ² HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 74. ³ Ebenda 36. ⁴ Ebenda 61 u. 68. ⁵ Vgl. JÜNGER und KLAGES, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 28 (ältere Literatur) und H. FISCHER ebenda 49. ⁶ Zeitschr. f. physiol. Chem. 110.

welche die goldgelbe oder orangegelbe bzw. grüne Farbe der Galle bedingen. Sind, wie dies am öftesten in der Rindergalle der Fall ist, beide Farbstoffe gleichzeitig in der Galle anwesend, so können sie die verschiedenen Nuancen zwischen rotbraun und grün hervorrufen.

Bilirubin. Dieser, von verschiedenen Forschern mit verschiedenen Namen, wie Cholepyrrhin, Biliphäin, Bilifulvin und Hämatoidin bezeichnete Farbstoff soll nach den Untersuchungen von H. FISCHER¹ und W. KÜSTER² die Formel $C_{33}H_{36}N_4O_6$ haben. Das Bilirubin kommt vorzugsweise in Rindergallensteinen, hauptsächlich als Ca- und Mg-Verbindung vor. Es findet sich ferner in der Lebergalle wohl aller Vertebraten, in der Blasengalle besonders beim Menschen und den Fleischfressern, welche jedoch bisweilen im nüchternen Zustande oder beim Hungern in der Blase eine grüne Galle haben. Es kommt auch in dem Dünndarminhalte, im Blutserum der Pferde und einiger anderen Tiere, in alten Blutextravasaten (als Hämatoidin) und beim Ikterus in dem Harn und in den gelbgefärbten Geweben vor.

Entstehung aus Blutfarbstoff. Daß das Bilirubin aus dem farbigen Komponenten des Hämoglobins, dem Hämatin, gebildet wird, ist allgemein anerkannt, und die Beweise hierfür haben sich im Laufe der Jahre immer vermehrt. Unter den biologischen Beweisen dürfte es hier genügend sein, nur den anzuführen, daß nach den einstimmigen Erfahrungen älterer und neuerer Forscher das Einführen von freiem Hämoglobin in die Blutbahn eine vermehrte Bildung von Gallenfarbstoff zur Folge hat. Es wird dabei nicht nur der Pigmentgehalt der Galle bedeutend vermehrt, sondern es kann sogar unter Umständen Gallenfarbstoff in den Harn übergehen (Ikterus). Nach Injektion von Hämoglobininlösung an einem Hunde, subkutan oder in die Peritonealhöhle, beobachteten STADELMANN und GORODECKI³ eine mehr als 24 Stunden andauernde und in einem Falle sogar um 61% gegenüber der Norm erhöhte Farbstoffausscheidung durch die Galle. Ein besonders wichtiger Beweis für die Entstehung des Bilirubins aus dem Blutfarbstoff ist die von H. FISCHER und F. REINDEL⁴ bewiesene Identität von Bilirubin mit dem aus Blutfarbstoff sicher gebildeten Hämatoidin.

Beziehung zu dem Hämatin. Die nahe Beziehung, die in chemischer Hinsicht zwischen dem Hämatin und dem Bilirubin besteht, wurde von KÜSTER als erstem gezeigt, indem er als Oxydationsprodukt von beiden Hämatinsäureimid erhielt. Diese Beziehung ist dann besonders durch die eingehenden Untersuchungen von KÜSTER und von HANS FISCHER und ihren Mitarbeitern⁵ näher erforscht worden. Dank dieser Untersuchungen weiß man, daß das Bilirubin ebenso wie der Blutfarbstoff vier Pyrrolkerne enthält, und als gemeinsame Abbauprodukte des Hämins und Bilirubins bzw. ihrer Derivate, hat man erhalten: Hämatinsäure und Methyl-Äthylmaleinimid, Kryptopyrrol und Phyllopyrrol, Kryptopyrrol- (Isophonopyrrol-) und Phyllopyrrolkarbonsäure.

Reduktionsprodukte. Ein besonderes Interesse bietet das Verhalten des Bilirubins zu Reduktionsmitteln dar. Durch Reduktion mit Natriumamalgam erhielt MALY⁶ ein Reduktionsprodukt, welches er Hydrobilirubin nannte und welches mit dem Harnfarbstoffe Urobilin große Ähnlichkeit zeigte. Dieses Reduktionsprodukt ist dann von H. FISCHER und von ihm mit PAUL MEYER und F. MEYER-BETZ näher untersucht worden. Sie haben gefunden, daß das Hydrobilirubin ein Gemenge von zwei Stoffen ist, unter welchen der eine, das

¹ Zeitschr. f. Biol. 65 und Ergebn. d. Physiol. 15. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 99.
³ Vgl. STADELMANN, Der Ikterus. Stuttgart 1891. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 127. ⁵ Sehr vollständige Literaturangaben hierüber findet man bei H. FISCHER: „Über Blut- und Gallenfarbstoff“, Ergebn. d. Physiol. 15 und: „Farbstoffe mit Pyrrolkernen“ in: OPPENHEIMER, Handb. d. Bioch., 2. Aufl., Bd. 1, S. 351 u. f. ⁶ Wien. Sitzungsber. 57 und Annal. d. Chem. 163.

Mesobilirubinogen, farblose Kristalle gibt und nach FISCHER und MEYER-BETZ¹ mit dem Urobilinogen des Harnes identisch ist. Die Formel dieses Stoffes ist $C_{33}H_{44}N_4O_6$.

Bei der Reduktion mit Eisessigjodwasserstoff entsteht als Zwischenprodukt eine Säure, die Bilirubinsäure, $C_{17}H_{24}N_2O_3$ nach FISCHER und RÖSE², von PILOTY und THANNHAUSER³ Bilinsäure, $C_{17}H_{26}N_2O_3$, genannt. Sie repräsentiert etwa die Hälfte des Bilirubinmoleküles, ist eine einbasische Säure und nach FISCHER ein vollständig substituiertes bimolekulares Pyrrol. Durch anhaltendes Kochen mit Eisessigjodwasserstoff wird sie zu Kryptopyrrol und Kryptopyrrolkarbonsäure gespalten. Bei der Oxydation lieferte sie Hämatinsäure und Methyläthylmaleinimid.

Durch gelinde Oxydation von Bilirubinsäure erhielten PILOTY und THANNHAUSER⁴ eine intensiv gelb gefärbte Säure, $C_{17}H_{22}N_2O_3$, von ihnen Dehydrobilinsäure und von FISCHER und RÖSE⁵, die sie auch in anderer Weise aus Bilirubin, Mesobilirubin (siehe unten) und Mesobilirubinogen erhielten, Xanthobilirubinsäure genannt.

Wie das Hämin durch Reduktion erst in Mesohämin übergeht, welches dann (durch Entfernung des Eisens) in Mesoporphyrin und durch weitere Reduktion in die Leukoverbindung, das Mesoporphyrinogen, übergeführt werden kann, so kommt man auch durch Reduktion des Bilirubins — über das Mesobilirubin $C_{33}H_{40}N_4O_6$ als Zwischenstufe — zu dem Leukokörper Mesobilirubinogen. Durch Katalyse mit kolloidalem Palladium bei Gegenwart von Wasserstoff haben H. FISCHER und G. NIEMANN⁶ das Bilirubin unter Aufnahme von vier Atomen Wasserstoff in Mesobilirubin und dann unter Aufnahme von weiteren vier Atomen Wasserstoff in Mesobilirubinogen überführen können, was auch in Anbetracht der bakteriellen Überführung von Bilirubin in Mesobilirubinogen im Darne, von Interesse ist.

Das Mesobilirubin, $C_{33}H_{40}N_4O_6$, kristallisiert und ist in allen Eigenschaften dem Bilirubin zum Verwechseln ähnlich. Es gibt einen schön kristallisierenden Dimethylester und enthält also wie das Bilirubin zwei Karboxylgruppen. Mit Benzoldiazoniumchlorid gibt es eine prachtvoll kristallisierende Diazoverbindung und beim Stehenlassen seiner alkalischen Lösung an der Luft geht es in Mesobiliverdin über. Bei der Oxydation gibt es Methyläthylmaleinimid und Hämatinsäure.

Das Mesobilirubinogen, $C_{33}H_{44}N_4O_6$, ist mit dem Urobilinogen (siehe Kapitel 15) identisch. Durch Oxydation seiner Lösung beim Stehen an der Luft geht es nicht in Mesobilirubin, sondern in Urobilin über. Gegen konzentrierte Salzsäure ist es sehr resistent, gibt aber in solcher Lösung mit Eisenchlorid in der Hitze einen prachtvoll blauvioletten Farbstoff, Mesobiliviolin (FISCHER und NIEMANN)⁷ von der Zusammensetzung $C_{33}H_{40}N_4O_6$. Das Mesobiliviolin bildet ein komplexes Zinksalz, welches eine ähnliche Fluoreszenz wie das Urobilin gibt, von dessen Zinksalz aber verschieden ist. Durch katalytische Hydrierung gibt es ein dem Mesobilirubinogen entsprechendes Produkt, das Mesobiliviolinogen, welches, wie das Mesobilirubinogen, eine intensive EHRLICHsche Aldehydreaktion gibt. Durch Oxydation kann es in Mesobiliviolin zurückverwandelt werden, und nach Zugabe von alkoholischem Zinkacetat gibt es nach längerer Zeit intensive Urobilinreaktion.

Nach KÜSTER und W. HERMANN⁸ wirkt Chlor zersetzend auf das Bilirubin unter Abspaltung von einem zweikernigen Pyrtolderivat, der zweibasischen Rubilinsäure, bzw. dessen Hexachlorhydrat, $C_{18}H_{20}O_6N_2Cl_6$, welches nach KÜSTER die beiden carboxylhaltigen Pyrtolkerne des Bilirubins enthält, während die basischen Kerne zerstört werden.

Wird das Bilirubin in Eisessig mit Eisenchlorid oxydiert, so entsteht nach KÜSTER⁹ Dehydrooxybilirubin, $C_{32}H_{34}N_4O_7$, und ein schwarzes, in Alkali nicht lösliches Produkt, $C_{16}H_{16}N_2O_5$, das Bilinigrin.

Daß das Bilirubin in naher Beziehung zu dem Blutfarbstoffe steht, ist unzweifelhaft. Von dem Hämatoporphyrin, dem es bezüglich der elementären

¹ HANS FISCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 73; mit PAUL MEYER ebenda 75; mit FR. MEYER-BETZ ebenda 75. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 82. ³ Annal. d. Chem. 390. ⁴ Ber. d. deutsch. chem. Gesellschaft. 45. ⁵ Ebenda 46; siehe auch Zeitschr. f. physiol. Chem. 127. ⁶ Ebenda 127 u. 137. ⁷ Ebenda 137. ⁸ Zeitschr. f. physiol. Chem. 121. ⁹ Ebenda 91.

Zusammensetzung nahe steht, ist es jedoch wesentlich verschieden, indem die beiden Farbstoffe zu verschiedenen chemischen Eingriffen verschieden sich verhalten. Das Bilirubin ist eine zweibasische Säure, die unzweifelhaft vier Pyrrolkerne enthält, von denen jedenfalls zwei basischer Natur sind. Die chemische Konstitution ist aber noch nicht sicher bekannt, und die von KÜSTER und H. FISCHER aufgestellten hypothetischen Formeln divergieren dementsprechend auch. Das in neuerer Zeit von KÜSTER, E. BENARY und in erster Linie von H. FISCHER und Mitarbeitern in Angriff genommene Studium der Pyrrole wie auch die Versuche zur synthetischen Darstellung der Gallenfarbstoffe werden hoffentlich die erwünschte Erklärung bringen.

Eigenschaften. Das Bilirubin besteht, wie KÜSTER¹ gezeigt hat, regelmäßig aus einem Gemenge von mindestens zwei Modifikationen, von denen die eine, die etwas schwerlöslichere, orangegelb und die andere, etwas leichter lösliche, rotbraun ist. Es kristallisiert, und die durch spontane Verdunstung einer Lösung von Bilirubin in Chloroform sich ausscheidenden Kristalle können als rotgelbe, rhombische Tafeln, deren stumpfe Winkel oft abgerundet sind, auftreten. Aus heißem Dimethylanilin kristallisiert es nach KÜSTER² beim Erkalten in breiten, an beiden Enden schief abgeschnittenen Säulen oder in Kegelform. Durch Umlösen aus Chloroform können beide Kristallarten in lange Nadeln oder Wetzsteine übergehen. Es ist auch einmal in makroskopischen Kristallen erhalten worden. In Methylalkohol löst es sich beim Einleiten von Ammoniakgas zu schön kristallisierendem Bilirubinammonium, welches teils beim Abkühlen der Lösung und teils bei Zusatz von Äther zu der methylalkoholischen Lösung sich ausscheidet. In dieser Weise kann nach dem von KÜSTER³ ausgearbeiteten Verfahren das Bilirubin rein gewonnen und in den zwei Modifikationen erhalten werden.

Das Bilirubin ist unlöslich in Wasser, verhält sich wie eine Säure und kommt in tierischen Flüssigkeiten als lösliches Bilirubinalkali vor. Es ist sehr wenig löslich in Äther, Benzol, Schwefelkohlenstoff, Amylalkohol, fetten Ölen und Glycerin. In Alkohol ist es etwas weniger schwer löslich. Von kaltem Chloroform wird es schwer, von warmem dagegen viel leichter gelöst. Die Löslichkeit in Chloroform wechselt doch, was nach KÜSTER teils daher rührt, daß bei der Darstellung verschiedene leichtlöslichere Umwandlungsprodukte entstehen, und teils daher, daß von dem Bilirubin verschiedene Modifikationen existieren. In kaltem Dimethylanilin löst es sich in dem Verhältnis 1:100, in heißem viel reichlicher. Seine Lösungen zeigen keine Absorptionsstreifen, sondern nur eine kontinuierliche Absorption von dem roten zu dem violetten Ende des Spektrums, und sie haben noch bei starker Verdünnung (1:500000) in einer 1,5 cm dicken Schicht eine deutlich gelbe Farbe. Die Verbindungen des Bilirubins mit Alkali sind unlöslich in Chloroform, und durch Schütteln mit verdünnter Alkalilauge kann man das Bilirubin aus seiner Lösung in Chloroform entfernen (Unterschied vom Lutein). Lösungen von Bilirubinalkali in Wasser werden von den löslichen Salzen der alkalischen Erden wie auch von Metallsalzen gefällt. Setzt man einer verdünnten Lösung von Bilirubinalkali in Wasser Ammoniak in Überschuß und darauf Chlorzinklösung hinzu, so wird die Lösung erst tiefer orange gefärbt, ändert aber allmählich ihre Farbe und wird zuerst olivenbraun und darauf grün. In dem Spektrum, dessen violetter und blauer Teil erst stark verdunkelt wird, sieht man nun die Streifen des alkalischen Cholezyanins (vgl. unten) oder jedenfalls den Streifen dieses Farbstoffes in Rot zwischen C und D, nahe an C. Dies ist eine gute Reaktion auf Bilirubin.

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 99. ² Ebenda 47 und Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 30 u. 35. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 99 u. 141.

Die folgende Reaktion rührt von AUCHÉ her¹. Setzt man zu 5 ccm einer alkoholischen Lösung von Bilirubin (1:20000), welche auf 100 ccm 1 Tropfen Ammoniak enthält, 5 bis 6 Tropfen einer alkoholischen Zinkacetatlösung (1:1000) und darauf 1 Tropfen alkoholischer Jodlösung (1:100), so nimmt die Flüssigkeit beim Umschütteln eine schön bläulichgrüne Farbe an mit gleichzeitiger schön granatroter Fluoreszenz. Das Spektrum zeigt einen dunklen Streifen zwischen B und C und einen blässeren um D herum. Fügt man zu der Lösung einige Tropfen konzentrierter Salzsäure, so wird die Farbe rein violett, die Fluoreszenz verschwindet und die zwei JAFFÉschen Cholezyaninstreifen treten auf. Die Reaktion soll äußerst empfindlich sein.

Diazoreaktion. Mit Diazoverbindungen kann das Bilirubin, wie EHRlich als erster zeigte, Verbindungen eingehen, die von PRÖSCHER, ORNDORFF und TEEPLE² u. a. näher studiert wurden. Auf diesem Verhalten basiert eine von EHRlich angegebene Probe zum Nachweis von Bilirubin mittelst Sulfodiazobenzol. Das Reagens ist eine 1%ige Lösung von Sulfanilsäure in konzentrierter Chlorwasserstoffsäure, mit 2,5 ccm 0,5%iger Natriumnitritlösung auf je 100 ccm versetzt. Dieses Reagens gibt bei tropfenweisem Zusatz zu der alkoholischen Bilirubinlösung eine rote Farbe, die nach Zusatz von mehr Säure blau wird. Diese Reaktion ist von PRÖSCHER³ modifiziert worden. Nach A. HYMANs v. D. BERGH und P. MÜLLER⁴ gibt die Galle direkt diese Reaktion, reines Bilirubin dagegen erst bei Gegenwart von Alkohol, oder nach Zusatz von ein wenig Alkali, von Gallensäuren oder sehr schwachen Säuren (indirekte Reaktion). Ein verschiedenes Verhalten der Diazoreaktion hat man auch in Untersuchungen von gallenfarbstoffhaltigem Serum oder Plasma unter verschiedenen Verhältnissen beobachtet und diagnostisch verwertet. Nach HYMANs v. D. BERGH⁵ muß man nämlich zwischen dem durch Stauung in den Kreislauf gelangenden, sog. hepatischen und dem dynamischen („anhepatischen“, z. B. in Milz oder anderswo gebildeten) Bilirubin unterscheiden. Jenes gibt mit dem EHRlich'schen Diazoreagenze sofort, dieses dagegen erst nach Zusatz von Alkohol oder verzögert die Farbstoffreaktion. Auch andere Unterscheidungsmerkmale zwischen beiden hat man angegeben, aber die Ursache dieses verschiedenen Verhaltens ist noch unbekannt. Die Diazoreaktion kann auch nach dem Verfahren von HYMANs v. D. BERGH zur quantitativen Bestimmung des Bilirubins benutzt werden.

Läßt man eine alkalische Bilirubinlösung mit der Luft in Berührung stehen, so wird allmählich Sauerstoff aufgenommen und grüner Farbstoff gebildet. Dieser Vorgang wird durch Erwärmen beschleunigt. Hierbei wirkt indessen nach KÜSTER das Alkali auch spaltend auf den Farbstoff ein, und es entsteht unter anderem Hämatinsäure. Nur unter besonderen Verhältnissen entsteht durch Oxydation aus dem Bilirubin Biliverdin (KÜSTER). Dem Aussehen nach ähnliche, grüne Farbstoffe entstehen auch bei Einwirkung von anderen Reagenzien, wie Cl, Br und J. Nach JOLLES⁶ soll hierbei (bei Anwendung der v. HÜBL'schen Jodlösung) ebenfalls Biliverdin entstehen, während es nach anderen (THUDICHUM, MALY)⁷ und nach der gewöhnlichen Ansicht um Substitutionsprodukte des Bilirubins sich handelt.

Die GMELIN'sche Gallenfarbstoffreaktion. Überschichtet man in einem Reagenzglas Salpetersäure, welche etwas salpetrige Säure enthält, vorsichtig mit einer Lösung von Bilirubinalkali in Wasser, so erhält man an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten nacheinander eine Reihe von farbigen Schichten, welche von oben nach unten gerechnet folgende Reihenfolge einnehmen: grün, blau, violett, rot und rotgelb. Diese Farbenreaktion, die GMELIN'sche Probe, ist sehr empfindlich und gelingt noch gut bei Gegenwart von 1 Teil Bilirubin

¹ Compt. rend. soc. biol. 64. ² EHRlich, Zeitschr. f. anal. Chem. 23; PRÖSCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 29; ORNDORFF und TEEPLE, SALKOWSKI-Festschr. Berlin 1904. ³ l. c. ⁴ Bioch. Zeitschr. 77. ⁵ Der Gallenfarbstoff im Blut. Leipzig 1918. ⁶ KÜSTER, l. c. 35 u. 59; JOLLES, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 59 und PFLÜGERS Arch. 75. ⁷ THUDICHUM, Journ. of chem. Soc. (2) 13 und Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 53; MALY, Wien. Sitzungsbericht 72.

in 80000 Teilen Flüssigkeit. Der grüne Ring darf nie fehlen, aber auch der rot-violette muß gleichzeitig vorhanden sein, weil sonst eine Verwechslung mit dem Lutein, welches einen blauen oder grünlichen Ring gibt, geschehen kann. Die Salpetersäure darf nicht zu viel salpetrige Säure enthalten, weil die Reaktion dann so rasch verläuft, daß sie nicht typisch wird. Alkohol darf nicht zugegen sein, weil er bekanntlich mit der Säure ein Farbenspiel in Grün oder Blau hervorrufen kann.

Die Reaktion von HAMMARSTEN. Man bereitet sich erst eine Säure, die aus 1 Vol. Salpetersäure und 19 Vol. Salzsäure (jede Säure von etwa 25%) besteht. Von diesem Säuregemenge, welches wenigstens ein Jahr aufbewahrt werden kann, mischt man — jedoch erst, nachdem es durch Stehen gelblich geworden ist — vor der Ausführung der Probe 1 Vol. mit 4 Vol. Alkohol. Setzt man nun zu einigen Kubikzentimetern dieser sauren, farblosen Lösung einige Tropfen Bilirubinlösung hinzu, so nimmt sie sogleich eine dauerhafte, schön grüne Farbe an. Durch Zusatz von steigenden Mengen des Säuregemenges zu dieser grünen Flüssigkeit kann man sehr leicht nacheinander und beliebig langsam sämtliche Farben der GMELINSchen Skala bis zum Choletelin hervorrufen.

Die HUPPERTSche Reaktion. Wird eine Lösung von Bilirubinalkali mit Kalkmilch oder mit Chlorkalzium und Ammoniak versetzt, so entsteht ein aus Bilirubinkalk bestehender Niederschlag. Bringt man diesen Niederschlag nach dem Auswaschen mit Wasser noch feucht in ein Reagenzglaschen, füllt dieses bis zur Hälfte mit Alkohol, welcher mit Salzsäure angesäuert worden ist, und erhitzt genügend lange zum Sieden, so nimmt die Flüssigkeit eine smaragdgrüne oder blaugüne Farbe an.

Bezüglich einiger Modifikationen der GMELINSchen Probe und einiger anderen Gallenfarbstoffreaktionen wird auf das Kapitel 15 (Harn) verwiesen.

Das die GMELINSche Probe charakterisierende Farbenspiel wird der allgemeinen Ansicht nach durch eine Oxydation hervorgerufen. Die erste Oxydationsstufe stellt das grüne Biliverdin dar. Dann folgt ein blauer Farbstoff, welcher von HEINSIUS und CAMPBELL Bilizyanin, von STOKVIS Cholezyanin genannt worden und ein charakteristisches Absorptionsspektrum zeigt. Die neutralen Lösungen dieses Farbstoffes sind nach STOKVIS blaugrün oder stahlblau mit prachtvoller roter Fluoreszenz. Die alkalischen Lösungen sind grün und fluoreszieren unbedeutend. Die alkalischen Lösungen zeigen drei Absorptionsstreifen, einen, scharf und dunkel, in Rot zwischen C und D nahe an C, einen zweiten, weniger scharf, D deckend, und einen dritten zwischen E und F, nahe an E. Die stark sauren Lösungen sind violettblau und zeigen deutlich zwei, von JAFFÉ beschriebene Streifen zwischen den Linien C und E, durch einen schmalen, nahe bei D befindlichen Zwischenraum voneinander getrennt. Ein dritter Streifen zwischen b und F ist schwer zu sehen. Als nächste Oxydationsstufe nach diesem blauen Farbstoffe tritt ein rotes Pigment auf, und endlich erhält man als letztes farbiges Oxydationsprodukt ein gelblich-braunes, von MALY Choletelin genanntes Pigment, welches in neutraler, alkoholischer Lösung keinen, in saurer Lösung dagegen einen Streifen zwischen b und F zeigt. Durch Oxydation des Cholezyanins mit Bleiperoxyd kann man nach STOKVIS¹ ein von ihm Choletelin genanntes Produkt erhalten, welches dem später zu besprechenden Harnurobin sehr ähnlich ist.

Die Darstellung des Bilirubins geschieht am besten aus Gallensteinen von Rindern, welche Konkremeute sehr reich an Bilirubinkalk sind. Die feingepulverten Konkremeute werden (hauptsächlich zur Entfernung von Cholesterin und Gallensäuren) erst mit Äther und dann mit siedendem Wasser erschöpft. Zum Herauslösen der Mineralbestandteile soll man dann nach KÜSTER² nicht mit Salzsäure, sondern mit 10%iger Essigsäure extrahieren. Darauf wird mit kaltem Alkohol ein grüner Farbstoff entfernt und darauf mit heißem Eisessig extrahiert, um das Choleprasin zu entfernen. Nach dem Auswaschen mit Wasser wird getrocknet und mit siedendem Chloroform anhaltend extrahiert. Aus dem Chloroform scheidet sich das Bilirubin in Krusten ab, die durch Überführung in Bilirubinammonium weiter

¹ HEINSIUS und CAMPBELL, PFLÜGERS Arch. 4; STOKVIS, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1872, S. 785; ebenda 1873, S. 211 u. 449; JAFFÉ ebenda 1868; MALY, Wien. Sitzungsber. 59. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 47.

gereinigt werden. Nähere Angaben findet man bei KÜSTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 59, 99, 121 u. 141. H. FISCHER (Ebenda 73) hat ein anderes Verfahren angegeben, welches rascher und mit reicherer Ausbeute an reinem Bilirubin zum Ziele führen soll.

Die quantitative Bestimmung des Bilirubins kann auf spektrophotometrischem Wege nach den für den Blutfarbstoff angegebenen Gründen geschehen. Auch kolorimetrische Methoden hat man in verschiedener Weise versucht.

Biliverdin. $C_{33}H_{36}N_4O_8$ (nach KÜSTER)¹. Dieser Stoff, welcher durch Oxydation des Bilirubins entsteht, kommt in der Galle mehrerer Tiere, in erbrochenem Mageninhalt, in der Plazenta der Hündin (?), in Vogeleierschalen, im Harne bei Ikterus und bisweilen in Gallensteinen, wenn auch nur in untergeordneter Menge vor. Ob es, wie man es bisher dargestellt hat, eine einheitliche Substanz ist, dürfte zweifelhaft sein.

Das Biliverdin ist amorph, es ist wenigstens nicht in gut ausgebildeten Kristallen erhalten worden. Es ist unlöslich in Wasser, Äther und Chloroform (dies gilt wenigstens für das aus Bilirubin künstlich dargestellte Biliverdin), löst sich aber in Alkohol oder Eisessig mit schön grüner Farbe. Von Alkalien wird es mit braungrüner Farbe gelöst und es wird aus dieser Lösung von Säuren, wie auch von Kalzium-, Barium- und Bleisalzen gefällt. Das Biliverdin gibt die HUPPERTSche und GMELINSche Reaktion wie auch die Reaktion von HAMMARSTEN mit der blauen Farbe anfangend. Beim Stehen der grünen Galle, wie auch durch Einwirkung von Ammoniumsulfhydrat, soll das Biliverdin zu Bilirubin reduziert werden können (HAYCRAFT und SCOFFIELD)².

Die Darstellung des Biliverdins geschieht gewöhnlich so, daß man eine alkalische Bilirubinlösung in dünner Schicht in einer Schale an der Luft stehen läßt, bis die Farbe braungrün geworden ist. Die Lösung wird dann mit Chlorwasserstoffsäure gefällt, der Niederschlag mit Wasser ausgewaschen, bis keine HCl-Reaktion mehr erhalten wird, in Alkohol gelöst und durch Zusatz von Wasser der Farbstoff wieder ausgeschieden. Etwa verunreinigendes Bilirubin kann mit Chloroform entfernt werden. KÜSTER hat jedoch gezeigt, daß das Biliverdin nur unter ganz bestimmten Bedingungen (in 2 Mol. kaustischen Alkalis unter Zusatz von so viel Wasser gelöst, daß die Lösung 0,2%ig wird) bei einer Temperatur nicht über 5° C durch den Luftsauerstoff aus Bilirubin entsteht. HUGOUNENQ und DOYON³ stellen das Biliverdin aus dem Bilirubin mit Natriumperoxyd und ein wenig Salzsäure dar.

Choleprasin ist ein von KÜSTER⁴ aus Gallensteinen isolierter, grüner Farbstoff, welcher in Eisessig löslich, aber in Alkohol unlöslich ist. Das Choleprasin unterscheidet sich von den anderen Gallenfarbstoffen dadurch, daß es Schwefel enthält, und bei der Hydrolyse mit Chlorwasserstoffsäure Histidin und auch andere Bausteine des Globins gibt (KÜSTER und K. REIHLING)⁴. Es soll lediglich ein Abkömmling des Globins sein.

Sonstige Gallenfarbstoffe. Bilifuszin hat STÄDELER⁵ einen amorphen, braunen, in Alkohol und Alkalien löslichen, in Wasser und Äther fast unlöslichen und in Chloroform (wenn nicht gleichzeitig Bilirubin zugegen ist) sehr schwer löslichen Farbstoff genannt. In reinem Zustande gibt das Bilifuszin die GMELINSche Reaktion nicht. Dies gilt auch von dem Bilifuszin v. ZUMBUSCHS⁶, welches mehr einer Huminsubstanz ähnelt und dessen Formel zu $C_{64}H_{96}N_7O_{14}$ bestimmt wurde. Es ist in Gallensteinen gefunden worden. Biliprasin ist ein grüner, von STÄDELER aus Gallensteinen dargestellter Farbstoff, welcher gewöhnlich als ein Gemenge von Biliverdin und Bilifuszin betrachtet wird. Nach DASTRE und FLORESCO⁷ soll dagegen das Biliprasin eine Zwischenstufe zwischen Bilirubin und Biliverdin sein. Es kommt nach ihnen als physiologischer Farbstoff in der Blasengalle mehrerer Tiere vor und entsteht durch Oxydation des Bilirubins. Diese Oxydation soll auch durch ein in der Galle vorhandenes Oxydationsferment bewirkt werden können. Bilihumin nannte STÄDELER den braunen, amorphen Rückstand, welcher nach dem Ausziehen der Gallensteine mit Chloroform, Alkohol und Äther zurückbleibt. Es gibt nicht die GMELINSche Probe. Das Bilizyanin ist auch in Gallensteinen (vom Menschen) gefunden worden (HEINSIUS und CAMPBELL). Cholohämatin nannte MAC MUNN einen in Schaf- und Rindergalle oft vorkommenden,

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 121. ² Zentralbl. f. Physiol. 3, S. 222 und Zeitschrift f. physiol. Chem. 14. ³ Arch. de Physiol. (5) 8; KÜSTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 59. ⁴ Vgl. ebenda 47, 59, 94, 121. ⁵ Zitiert nach HOPPE-SEYLER, Physiol. u. pathol.-chem. Anal. 6. Aufl., S. 225. ⁶ Zeitschr. f. physiol. Chem. 31. ⁷ Arch. de Physiol. (5) 9.

durch vier Absorptionsstreifen gekennzeichneten Farbstoff, den HAMMARSTEN auch in den Gallen des Moschusochsen und des Nilpferdes gefunden hat. Es ist identisch mit dem von LOEBISCH und FISCHLER aus Rindergalle isolierten kristallisierten Bilipurpurin, welches indessen, wie MARCHLEWSKI und H. FISCHER¹ gezeigt haben, kein Gallenfarbstoff, sondern ein Chlorophyllderivat, Phylloerythrin, ist.

Zum Nachweis der Gallenfarbstoffe in eiweißhaltigen tierischen Flüssigkeiten oder Geweben kann man meistens das alkoholische Filtrat von der Eiweißfällung bzw. das alkoholische Extrakt der Gewebe, direkt mit den Gallenfarbstoffreagenzien prüfen. Ausführlichere Angaben zum Nachweis der Gallenfarbstoffe im Serum u. dgl. findet man bei A. HYMANS v. D. BERGH und J. DE LA FONTAINE SCHLUITER, MALYS Jahresber. 44 und in größeren Handbüchern.

Außer den Gallensäuren und den Gallenfarbstoffen sind in der Galle auch Cholesterin, Lezithin, Jekorin oder andere Phosphatide, Palmitin-, Stearin-, Olein- und Myristinsäure (LASSAR-COHN)², Bernsteinsäure (in Menschengalle nach WIELAND und REVEREX)³, Harnsäure, Seifen, Ätherschwefelsäuren, gepaarte Glukuronsäuren, diastatisches und proteolytisches Enzym, Oxydase und Katalase gefunden worden. Cholin und Glycerinphosphorsäure dürfen wohl, wenn sie vorhanden sind, als Zersetzungsprodukte des Lezithins zu betrachten sein. Harnstoff kommt, wenn auch nur spurenweise, als physiologischer Bestandteil der Menschen-, Rinder- und Hundegalle vor. In der Galle von Haifischen und Rochen kommt der Harnstoff in so großer Menge vor, daß er einen der Hauptbestandteile der Galle darstellt⁴. Als Mineralbestandteile enthält die Galle außer dem Alkali, an welches die Gallensäuren gebunden sind, Chlornatrium und Chlorkalium, Kalzium- und Magnesiumphosphat und Eisen — in der Menschengalle 0,04—0,115⁰/₁₀₀ Eisen (YOUNG)⁵ — vorzugsweise an Phosphorsäure gebunden. Spuren von Kupfer scheinen regelmäßig und Spuren von Zink nicht gerade selten vorzukommen. Sulfate fehlen fast oder kommen nur in kleinen Mengen vor.

Die Menge des Eisens in der Galle wechselt sehr. Nach NOVI hängt sie von der Art der Nahrung ab, und bei Hunden soll sie am geringsten bei Brot-nahrung und am größten bei Fleischkost sein. Nach DASTRE ist dies dagegen nicht der Fall. Trotz konstanter Ernährung schwankt nach ihm der Gehalt an Eisen in der Galle und er hängt vor allem von den blutbildenden und blutzeretzenden Faktoren ab. Nach BECCARI⁶ soll auch während der Inanition das Eisen aus der Galle nicht verschwinden und dem Prozentgehalte nach kein konstantes Absinken zeigen.

Da das eisenfreie Bilirubin aus dem eisenhaltigen Hämatin entsteht, muß bei seiner Bildung Eisen abgespaltet werden. Von besonderem Interesse ist hierbei die Frage, in welcher Form oder Verbindung das Eisen abgespaltet wird, und ferner, ob es mit der Galle eliminiert wird. Das letztere scheint nicht, wenigstens nicht in größerem Umfange, der Fall zu sein. Auf je 100 Teile Bilirubin, welche mit der Galle ausgeschieden werden, enthält die letztere nach KUNKEL nur 1,4—1,5 Teile Eisen, während 100 Teile Hämatin etwa 9 Teile Eisen enthalten. Es haben ferner MINKOWSKI und BASERIN⁷ gefunden, daß die reichliche Gallenfarbstoffbildung, welche bei der Vergiftung mit Arsenwasserstoff vorkommt, nicht von einer Vermehrung des Eisengehaltes der Galle begleitet ist. Die Menge des Eisens in der Galle scheint also nicht der Menge des Eisens in dem

¹ MAC MUNN, Journ. of Physiol. 6; LOEBISCH und FISCHLER, Wien. Sitzungsber. 112 (1903); MARCHLEWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 41, 43 u. 45; HAMMARSTEN ebenda 43 (und nicht veröffentlichte Untersuchungen); H. FISCHER ebenda 96. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 17; HAMMARSTEN ebenda 32, 36 u. 43. ³ Ebenda 140. ⁴ HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 24. ⁵ Journ. of Anat. and Physiol. 5, S. 158. ⁶ NOVI, vgl. MALYS Jahresb. 20; DASTRE, Arch. de Physiol. (5) 3; BECCARI, Arch. ital. de Biol. 28. ⁷ KUNKEL, PFLÜGERS Arch. 14; MINKOWSKI und BASERIN, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 23.

zersetzten Blutfarbstoffe zu entsprechen. Dagegen scheint es, auf Grund mehrerer Beobachtungen, als würde das Eisen wenigstens in erster Linie von der Leber als eisenreiche Pigmente oder Proteinstoffe zurückgehalten werden.

Die Frage, inwieweit das in den Körper eingeführte Eisen durch die Galle ausgeschieden wird, ist verschieden beantwortet worden. Daß die Leber die Fähigkeit hat, das Eisen ebenso wie andere Metalle aus dem Blute aufzunehmen und dann zurückzuhalten, unterliegt keinem Zweifel. Während aber einige Forscher, wie NOVI und KUNKEL, der Ansicht sind, daß das eingeführte und vorübergehend in der Leber abgelagerte Eisen durch die Galle ausgeschieden wird, leugnen dagegen andere, wie E. HAMBURGER, GOTTLIEB und ANSELM¹ eine solche Eisenausscheidung durch die Galle.

Quantitative Zusammensetzung der Galle. Ausführliche Analysen von Menschengallen, die indessen der Blase von Leichen entnommen wurden, und welche Analysen folglich nur untergeordnetes Interesse darbieten, sind von HOPPE-SEYLER und seinen Schülern ausgeführt worden. Ältere, weniger ausführliche Analysen der ganz frischen Blasengalle von Menschen haben FRERICHS und v. GORUP-BESANEZ ausgeführt². Die von ihnen analysierten Gallen stammten von ganz gesunden Personen, welche hingerichtet oder durch Unglücksfälle verstorben waren. Die zwei Analysen von FRERICHS beziehen sich: Nr. 1 auf einen 18jährigen und Nr. 2 auf einen 22jährigen Mann. Die Analysen von v. GORUP-BESANEZ beziehen sich: Nr. 1 auf einen 49jährigen Mann und Nr. 2 auf eine 29jährige Frau. Die Zahlen sind, wie gewöhnlich, auf 1000 Teile berechnet.

	FRERICHS		v. GORUP-BESANEZ	
	1	2	1	2
Wasser	860,0	859,2	822,7	898,1
Feste Stoffe	140,0	140,8	177,3	101,9
Gallensaure Alkalien . . .	72,2	91,4	107,9	56,5
Schleim- und Farbstoff . .	26,6	29,8	22,1	14,5
Cholesterin	1,6	2,6	47,3	30,9
Fett	3,2	9,2		
Anorganische Stoffe. . . .	6,5	7,7	10,8	6,2

Die Lebergalle des Menschen ist ärmer an festen Stoffen als die Blasengalle. In mehreren Fällen hat man nur 12—18⁰/₁₀₀ feste Stoffe gefunden; aber in diesen Fällen ist die Galle kaum als normal anzusehen. JACOBSEN fand in einer Galle 22,4—22,8⁰/₁₀₀ feste Stoffe. HAMMARSTEN, welcher Gelegenheit hatte, in sieben Fällen von Gallenfisteloperation die Lebergalle zu analysieren, hat wiederholt einen Gehalt von 25—28⁰/₁₀₀ feste Stoffe beobachtet. In einem Falle, bei einem kräftig gebauten Weibe, schwankte der Gehalt der Lebergalle an festen Stoffen im Laufe von 10 Tagen zwischen 30,10 und 38,6⁰/₁₀₀. Noch höhere Zahlen von mehr als 40⁰/₁₀₀, sind in ein paar Fällen von BRAND³ beobachtet worden. Dieser Forscher hebt auch mit Recht hervor, daß die Galle bei inkompletten Fisteln, wo sie also zum Teil wieder resorbiert wird, reicher an festen Stoffen als bei vollständigen Fisteln ist.

Die molekulare Konzentration der Menschengalle ist nach den Untersuchungen von BRAND, BONANNI und STRAUSS⁴ trotz des wechselnden Gehaltes an Wasser und festen Stoffen fast immer identisch mit derjenigen des Blutes. Der Gefrierpunkt schwankt nämlich nur zwischen -0,54⁰ und 0,58⁰. Diese Stabilität des osmotischen Druckes erklärt sich dadurch, daß in den konzentrierten Gallen mit größeren Mengen organischer Substanz (mit großen Molekülen) der Gehalt an anorganischen Salzen niedriger ist⁵.

¹ KUNKEL, PFLÜGERS Arch. 14; HAMBURGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 2 u. 4; GOTTLIEB ebenda 15; ANSELM, Über die Eisenausscheidung der Galle, Inaug.-Dissert. Dorpat 1891. ² Vgl. HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. S. 301; FRERICHS in HOPPE-SEYLER'S Physiol. Chem. S. 299; v. GORUP-BESANEZ ebenda. ³ JACOBSEN, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 6; HAMMARSTEN, Nova Acta. Reg. Soc. Scient. Upsal. 16; BRAND, PFLÜGERS Arch. 90. ⁴ BRAND, l. c.; BONANNI, Ref. in Biochem. Zentralbl. 1; STRAUSS, Berl. klin. Wochenschr. 1903. ⁵ Vgl. BRAND l. c.; HAMMARSTEN l. c.

Die Menschengalle enthält bisweilen, aber nicht immer, Schwefel in ätherschwefelsäureähnlicher Bindung (HAMMARSTEN, OERUM, BRAND). Die Menge dieses Schwefels kann sogar $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$ der gesamten Schwefelmenge betragen. Welcher Art diese Ätherschwefelsäuren sind, weiß man nicht. Nach OERUM¹ werden sie nicht von Bleizucker, aber von Bleiessig, besonders mit Ammoniak gefällt. Die Menschengalle ist regelmäßig reicher an Glykochol- als an Taurocholsäure. In sechs von HAMMARSTEN analysierten Fällen von Lebergalle schwankte das Verhältnis von Taurochol- zu Glykocholsäure zwischen 1:2,07 und 1:14,36. Die von JACOBSEN analysierte Galle enthielt gar keine Taurocholsäure.

Als Beispiele von der Zusammensetzung der Lebergalle des Menschen folgen hier die Analysen von drei, von HAMMARSTEN analysierten Gallen. Die Zahlen sind auf 1000 Teile berechnet².

Feste Stoffe	25,200	35,260	25,400
Wasser	974,800	964,740	974,600
Muzin und Farbstoff	5,290	4,290	5,150
Gallensaure Alkalien	9,310	18,240	9,040
Taurocholol	3,034	2,079	2,180
Glykocholol	6,276	16,161	6,860
Fettsäuren aus Seifen	1,230	1,360	1,010
Cholesterin	0,630	1,600	1,500
Lezithin	0,220	0,574	0,650
Fett		0,956	0,610
Lösliche Salze	8,070	6,760	7,250
Unlösliche Salze	0,250	0,490	0,210

Unter den Mineralstoffen kamen in allergrößter Menge Chlor und Natrium vor. Die Relation zwischen Kalium und Natrium schwankte in verschiedenen Gallen recht bedeutend. Schwefelsäure und Phosphorsäure kamen nur in sehr geringen Mengen vor.

BAGINSKY und SOMMERFELD³ fanden in der Blasengalle von Kindern echtes Muzin, mit etwas Nukleoalbumin gemischt. Die Gallen enthielten als Mittel 896,5⁰/₁₀₀ Wasser; 103,5⁰/₁₀₀ feste Stoffe; 20⁰/₁₀₀ Muzin; 9,1⁰/₁₀₀ Mineralstoffe; 25,2⁰/₁₀₀ gallensaure Salze, darunter 16,3⁰/₁₀₀ Glykocholol und 8,9⁰/₁₀₀ Taurocholol; 3,4⁰/₁₀₀ Cholesterin; 6⁰/₁₀₀ Lezithin; 6,7⁰/₁₀₀ Fett und 2,8⁰/₁₀₀ Leuzin⁴.

Der Farbstoffgehalt der Menschengalle ist in einem Falle von Gallenfistel von NOEL-PATON⁵ nach einer vielleicht doch nicht ganz zuverlässigen Methode zu 0,4—1,3 und von E. v. CZYHLARZ, A. FUCHS und O. v. FÜRTH⁶ zu 0,5⁰/₁₀₀ bestimmt worden. In Leichengalle von Menschen fanden WIELAND und REVEREY⁷ in 1 Liter 13,4 g Farbstoff, als Biliverdin berechnet. Für die Hundegalle liegen von STADELMANN⁸ nach der spektrophotometrischen Methode ausgeführte Bestimmungen vor. Nach ihm enthält die Hundegalle als Mittel 0,6—0,7⁰/₁₀₀ Bilirubin. Pro 1 Kilo Tier werden in 24 Stunden höchstens 7 mg Farbstoff sezerniert. C. W. HOOPER und G. H. WHIPPLE⁹, welche die Stärke der Farbstoffausscheidung bei Hunden unter dem Einfluß von verschiedener Nahrung wie unter verschiedenen Verhältnissen studierten, fanden als mittlere Menge 1 mg pro 1 Pfund Körpergewicht während 6 Stunden, mit Schwankungen für verschiedene Individuen wie pro Tag und Stunde.

Bei den Tieren ist das relative Mengenverhältnis der Glykochol- und Taurocholsäure sehr wechselnd. Durch Bestimmungen des Schwefelgehaltes hat man

¹ Skand. Arch. f. Physiol. 16. ² Neuere quant. Analysen findet man bei BRAND l. c.; v. ZEYNEK, Wien. klin. Wochenschr. 1899; BONANNI l. c. ³ Verhandl. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin 1894—1895. ⁴ Analysen von Kindergallen findet man auch bei HEPTNER, MALYS Jahresbericht 30. ⁵ NOEL-PATON, Rep. Lab. Roy. Soc. Coll. Edinb. 3. ⁶ Bioch. Zeitschr. 49. ⁷ l. c. 140. ⁸ STADELMANN, Der Ikterus. ⁹ Journ. of Physiol. 40, 42, 43.

gefunden, daß, soweit die bisherige Erfahrung reicht, die Taurocholsäure bei fleischfressenden Säugetieren, bei Vögeln, Schlangen und Fischen die vorherrschende Säure ist. Unter den Pflanzenfressern haben Schafe und Ziegen eine überwiegend taurocholsäurehaltige Galle. Die Rindergalle enthält bisweilen überwiegend Taurocholsäure, in anderen Fällen überwiegend Glykocholsäure und wiederum in einzelnen Fällen fast ausschließlich die letztgenannte Säure. Die Gallen von Kaninchen, Hasen, Känguruh, Nilpferd und Orang-Utang (HAMMARSTEN)¹ enthalten überwiegend, die des Schweines fast ausschließlich Glykocholsäure. Irgend einen bestimmten Einfluß verschiedener Nahrung auf das relative Mengenverhältnis der zwei Gallensäuren hat man nicht nachweisen können. Nach RITTER² soll jedoch bei Kälbern, wenn sie von der Milch- zu der Pflanzennahrung übergehen, die Menge der Taurocholsäure abnehmen.

Zu der obengenannten Berechnung der Taurocholsäure aus dem Schwefelgehalte der gallensauren Salze ist indessen zu bemerken, daß diese Berechnung zu keinen sicheren Schlüssen führen kann. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß auch die Gallen anderer Tiere ebenso wie die der Haifische und des Menschen Schwefel in anderer Bindung wie als Taurocholsäure enthalten können³.

Die phosphorhaltigen Bestandteile der Galle sind wenig bekannt; unzweifelhaft ist es jedoch, daß die Galle auch andere Phosphatide als Lezithin enthalten kann (HAMMARSTEN). Diese Phosphatide werden bei der Ausfällung der gallensauren Alkalien zum Teil mit ausgefällt, zum Teil halten sie aber die Gallensäure in Lösung, verhindern deren vollständige Ausfällung und wirken also in doppelter Hinsicht störend bei der quantitativen Analyse. Die an Phosphatiden reichsten Gallen sind, soweit bisher bekannt, in folgender absteigender Ordnung: die von Eisbär, Mensch (in besonderen Fällen), Hund, Landbär, Orang-Utang. Die Gallen einiger Fische enthalten fast gar keine Phosphatide (HAMMARSTEN)⁴.

Das Cholesterin, welches nach der Ansicht mehrerer Forscher nicht nur aus der Leber, sondern zum Teil auch aus den Gallenwegen stammt, soll dementsprechend in größerer Menge in der Blasen- wie in der Lebergalle und reichlicher in der nicht filtrierten als in der filtrierten Galle vorkommen (DOYON und DUFOURT)⁵.

Die Gase der Galle bestehen aus einer reichlichen Menge Kohlensäure, welche mit dem Alkaligehalte zunimmt, höchstens Spuren von Sauerstoff und einer sehr kleinen Menge Stickstoff.

Sog. pigmentäre Acholie, d. h. die Absonderung einer, Gallensäuren aber keine Gallenfarbstoffe enthaltenden Galle, hat man mehrmals beobachtet. In allen solchen, von ihm beobachteten Fällen fand RITTER dabei eine Fettdegeneration der Leberzellen, wogegen sogar bei hochgradiger Fettinfiltration eine normale, pigmenthaltige Galle abgesondert wird. Die Absonderung einer an Gallensäuren sehr armen Galle ist von HOPPE-SEYLER⁶ bei Amyloiddegeneration der Leber beobachtet worden. Bei Tieren, Hunden und besonders Kaninchen, hat man den Übergang von Blutfarbstoff in die Galle infolge von Vergiftungen oder anderen, zu einer Zerstörung der Blutkörperchen führenden Einflüssen, wie auch nach intravenösen Hämoglobininjektionen beobachtet (WERTHEIMER und MEYER, FILEHNE, STERN)⁷. Eiweiß kann nach intravenöser Injektion von körperfremdem Eiweiß (Kasein) in die Galle übergehen (GÜRBER und HALLAUER), ebenso nach Vergiftung mit Phosphor oder Arsenik (PILZECKER), sowie nach Reizung der Leber durch Einführung von Äthyl- oder Amylalkohol (BRAUER). Zucker geht nur in Ausnahmefällen in die Galle über⁸.

Das physiologische Sekret der Gallenblase ist nach WAHLGREN⁹ beim Menschen eine fadenziehende, alkalisch reagierende Flüssigkeit mit 11,24—19,63⁰/₁₀₀

¹ Vgl. *Ergebn. d. Physiol.* 4. ² Zit. nach MALYS Jahresber. 6, S. 195. ³ Vgl. *Ergebn. d. Physiol.* 4. ⁴ *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 36 und *Ergebn. d. Physiol.* 4. ⁵ *Arch. de Physiol.* (5) 8. ⁶ RITTER, *Compt. Rend.* 74 und *Journ. de l'anat. et de la physiol.* (par Robin) 1872; HOPPE-SEYLER, *Physiol. Chem.* S. 317. ⁷ WERTHEIMER und MEYER, *Compt. Rend.* 108; FILEHNE, *VIRCHOWS Arch.* 121; STERN ebenda 123. ⁸ GÜRBER und HALLAUER, *Zeitschr. f. Biol.* 45; PILZECKER, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 41; BRAUER ebenda 40. ⁹ Vgl. MALYS Jahresber. 32.

festen Stoffen. Die fadenziehende Beschaffenheit rührt nicht von Muzin, sondern von einer phosphorhaltigen Proteinsubstanz (Nukleoalbumin oder Nukleoproteid) her.

In der Gallenblase findet man in pathologischen Fällen bisweilen statt der Galle eine mehr oder weniger dickflüssige oder fadenziehende, fast farblose Flüssigkeit, die Pseudomuzine oder andere eigentümliche Proteinsubstanzen enthält¹.

Daß die spezifischen Gallenbestandteile, d. h. also sowohl Gallensäuren wie Gallenfarbstoffe in der Leber gebildet werden können, ist unzweifelhaft. Dagegen kann man fragen, ob die Leber das einzige Organ ist, in welchem diese Stoffe gebildet werden. Für die Gallensäuren dürfte man gegenwärtig diese Frage bejahend beantworten können. Ältere Forscher glaubten allerdings das Vorkommen von Gallensäuren in den Nebennieren nachgewiesen zu haben, aber diese Angaben sind von späteren Untersuchern nicht bestätigt worden. Gegenwärtig hat man jedenfalls keinen Grund, eine Bildung von Gallensäuren anderswo als in der Leber anzunehmen.

Bildungsstätte der Gallenfarbstoffe. Anders verhält es sich mit den Gallenfarbstoffen. Die nunmehr sicher bewiesene Identität von Bilirubin und dem in alten Blutextravasaten gefundenen Hämatoïdin (siehe S. 239) beweist eine Gallenfarbstoffbildung anderswo als in der Leber; man hat aber andere, mehr direkte Beweise für eine anhepatische Gallenfarbstoffbildung. Außer dem oben erwähnten Stauungsikterus gibt es nämlich auch andere Formen von Ikterus mit hämolytischen Anämien, wobei eine Zerstörung von Blutkörperchen, ein Freiwerden von Blutfarbstoff und eine Gallenfarbstoffbildung auch in der Milz² vorkommt. Ähnliches findet auch bei gewissen Vergiftungen, wie mit Phenylhydrazin, statt. Eine Bilirubinbildung auf Kosten des Hämoglobins in serösen Höhlen ist auch mehrmals beobachtet worden. Eine anhepatische Gallenfarbstoffbildung kann man also gegenwärtig nicht ausschließen.

In welcher Beziehung steht nun die Bildung der Gallensäuren zu derjenigen des Gallenfarbstoffes? Entstehen diese beiden Bestandteile der Galle gleichzeitig aus demselben Materiale und kann man also einen bestimmten Zusammenhang zwischen Bilirubin- und Gallensäurebildung in der Leber nachweisen? Die Untersuchungen von STADELMANN lehren, daß dies nicht der Fall ist. Bei gesteigerter Gallenfarbstoffbildung nimmt nämlich die Gallensäurebildung ab, und die Zufuhr von Hämoglobin zur Leber bewirkt zwar eine stark vermehrte Bilirubinbildung, setzt aber gleichzeitig die Gallensäureproduktion stark herab. Die Gallenfarbstoff- und die Gallensäurebildung haben also nach STADELMANN gesonderten Zelltätigkeiten ihren Ursprung zu verdanken.

Anhang zur Galle. Gallenkonkremente.

Die in der Gallenblase vorkommenden Konkremente, deren Größe, Form und Anzahl sehr bedeutend wechseln können, sind je nach der Art und Beschaffenheit desjenigen Stoffes, welcher ihre Hauptmasse bildet, dreierlei Art. Die eine Gruppe von Gallensteinen enthält als Hauptbestandteil Pigmentkalk, die andere Cholesterin und die dritte Kalziumkarbonat und Phosphat. Konkremente der letztgenannten Gruppe sind beim Menschen sehr selten. Die sog. Cholesterinsteine sind bei ihm die am meisten vorkommenden, aber nicht selten findet man beim Menschen Steine, die reich sowohl an Cholesterin wie an Pigment sind. Die bei Menschen weniger oft vorkommenden, zum großen Teil aus Bilirubin-kalzium und Bilirubinmagnesium bestehenden Steine sind beim Rinde die häufigsten. Außer den nun genannten können die Gallensteine auch andere Stoffe,

¹ Vgl. WINTERNITZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 21 (Literaturangaben); SOLLMANN, Amer. Medicine 5 (1903) und J. SJÖQVIST, MALYS Jahresber. 46. ² Man vgl. hierüber unter anderen HYMANS v. D. BERGH und J. SNAPPER, MALYS Jahresbericht 45 und Fußnote 5, S. 289.

wie Gallensäuren (Desoxycholsäure, Choleinsäure oder Lithocholsäure) und Fettsäuren enthalten.

Die Pigmentsteine sind beim Menschen im allgemeinen nicht groß. Außer in der Blase findet man beim Menschen bisweilen in der Leber kleine schwarze oder grünschwarze, metallglänzende Konkreme, die überwiegend grüne Farbstoffe und Bilifuszin enthalten. Bei Rindern und Schweinen findet man bisweilen Gallensteine, welche die Größe einer Walnuß haben oder noch größer sind. In den meisten Fällen enthalten sie neben anderen Pigmenten reichlich Bilirubin, als Kalzium- und Magnesiumverbindungen. Karotin hat man ebenfalls gefunden. Eisen und Kupfer scheinen regelmäßig in Pigmentsteinen vorzukommen. Auch Mangan und Zink sind einige Male in ihnen gefunden worden. Die Pigmentsteine sind regelmäßig schwerer als Wasser.

Die Cholesterinsteine, deren Größe, Form, Farbe und Struktur sehr wechselnd sein können, sind oft leichter als Wasser. Die Bruchfläche ist radiär kristallinisch oder auch zeigt sie, was sehr gewöhnlich ist, kristallinisch konzentrische Schichte. Die Schnittfläche ist wachsglänzend, und ebenso nimmt die Bruchfläche beim Reiben gegen den Nagel Wachsglanz an. Durch Reibung gegeneinander in der Gallenblase werden sie oft facettiert oder erhalten andere eigentümliche Formen. Die Oberfläche ist bisweilen wachsähnlich, fast weiß, meistens hat sie aber eine sehr wechselnde Farbe. Sie ist bisweilen glatt, in anderen Fällen rau und höckerig. Der Gehalt der Konkreme an Cholesterin schwankt von 642—981⁰/₁₀₀ (RITTER)¹. Neben dem Cholesterin enthalten die Cholesterinsteine bisweilen auch wechselnde Mengen von Pigmentkalk, was ihnen ein sehr wechselndes Aussehen erteilen kann.

¹ Journ. d. l'anat. et d. la physiol. (par ROBIN.) 1872.

Neuntes Kapitel.

Die Verdauung.

Die Verdauung hat zur Aufgabe, die zur Ernährung des Körpers brauchbaren Bestandteile der Nahrung von den unbrauchbaren zu trennen und jene in eine Form überzuführen, welche die Aufnahme derselben aus dem Darmkanale ins Blut und ihre Verwendung für die verschiedenen Zwecke des Organismus ermöglicht. Hierzu ist nicht nur eine mechanische, sondern auch eine chemische Arbeit erforderlich. Jene Art von Arbeit, welche wesentlich durch die physikalischen Eigenschaften der Nahrung bedingt ist, besteht in einem Zerreißen, Zerschneiden, Zerquetschen oder Zermalmen der Nahrung, während diese dagegen hauptsächlich das Überführen der Nahrungsstoffe in eine lösliche, resorbierbare Form und die Spaltung derselben in für den tierischen Organismus brauchbare, einfachere Verbindungen zur Aufgabe hat. Die Auflösung der Nährstoffe kann in einigen Fällen mit Hilfe von Wasser allein geschehen; in den meisten Fällen dagegen ist eine chemische, durch die sauren oder alkalischen, von den Drüsen abgesonderten Säfte vermittelte Umsetzung und Spaltung hierzu erforderlich. Einer Besprechung der Verdauungsvorgänge vom chemischen Gesichtspunkte aus müssen deshalb auch vor allem die Verdauungssäfte, ihre qualitative und quantitative Zusammensetzung wie auch ihre Wirkung auf die Nahrungs- und Genußmittel gelten.

I. Die Speicheldrüsen und der Speichel.

Die Speicheldrüsen sind teils Eiweißdrüsen (Parotis bei Menschen und Säugetieren, Submaxillaris beim Kaninchen), teils Schleimdrüsen (ein Teil der kleinen Drüsen in der Mundhöhle, die Glandula sublingualis und submaxillaris bei vielen Tieren) und teils gemischte Drüsen (Glandula submaxillaris beim Menschen). Die Alveolen der Albumindrüsen enthalten Zellen, welche reich an Eiweiß sind, aber kein Muzin enthalten. Die Alveolen der Muzindrüsen enthalten muzinreiche, eiweißarme Zellen; daneben kommen aber in der Submaxillaris und Sublingualis auch eiweißreiche, in verschiedener Weise angeordnete Zellen vor. Nach einer Analyse von MAGNUS-LEVY¹ enthalten die Speicheldrüsen beim Menschen 274⁰/₀₀ feste Bestandteile, wo das Fett 114⁰/₀₀ und das Eiweiß 154⁰/₀₀ ausmachen. Unter den festen Stoffen hat man Muzin und Eiweiß, Nukleoproteide, Nuklein, Enzyme und Zymogene derselben, Extraktivstoffe, Leuzin, Purinbasen und Mineralstoffe gefunden.

Der Speichel ist ein Gemenge von den Sekreten der obengenannten Drüsengruppen, und es dürfte deshalb auch passend sein, erst ein jedes der verschiedenen Sekrete für sich und dann den gemischten Speichel zu besprechen.

¹ Bioch. Zeitschr. 24, 363 (1910).

Der Submaxillarisspeichel kann beim Menschen leicht durch Einführung einer Kanüle durch die Papillaröffnung in den WHARTONSchen Ausführungsgang aufgefangen werden.

Der Submaxillarisspeichel hat nicht immer dieselbe Zusammensetzung oder Beschaffenheit, was, wie Versuche an Tieren gezeigt haben, wesentlich von den Verhältnissen, unter welchen die Sekretion stattfindet, abhängt. Die Absonderung ist nämlich teils — durch in der Chorda tympani verlaufende Fazialisfasern — von dem zerebralen, teils — durch in die Drüse mit den Gefäßen hineintretenden Fasern — von dem sympathischen Nervensysteme abhängig. In Übereinstimmung hiermit unterscheidet man auch zwei verschiedene Arten von Submaxillarsekret, nämlich Chorda- und Sympathikusspeichel. Hierzu kommt noch eine dritte Art von Speichel, der sog. paralytische Speichel, welcher nach Vergiftung mit Kurare oder nach Durchschneidung der Drüsennerven abge sondert wird.

Der Unterschied zwischen Chorda- und Sympathikusspeichel (beim Hunde) bezieht sich hauptsächlich auf die quantitative Zusammensetzung und er besteht darin, daß der weniger reichlich abgesonderte Sympathikusspeichel mehr dickflüssig, zähe und reich an festen Stoffen, besonders Muzin, als der reichlich abgesonderte Chordaspeichel ist. Nach ECKHARD¹ hat der Chordaspeichel des Hundes ein spez. Gewicht von 1,0039—1,0056 und einen Gehalt von 12 bis 14⁰/₁₀₀ festen Stoffen. Der Sympathikusspeichel dagegen hat ein spez. Gewicht von 1,0075—1,018 mit 16—28⁰/₁₀₀ festen Stoffen. Der Gefrierpunkt des durch elektrische Reizung erhaltenen Chordaspeichels beim Hunde wechselt nach NOLF² bei einem Gehalte von 3,3—6,5⁰/₁₀₀ Salzen und 4,1—11,5⁰/₁₀₀ organischen Stoffen zwischen $\Delta = 0,193^{\circ}$ und $0,396^{\circ}$, und der osmotische Druck ist durchschnittlich ein wenig höher als die Hälfte des osmotischen Druckes des Bluteserums. Der spontan abgesonderte Submaxillarisspeichel ist gewöhnlich etwas verdünnter. Bei Änderung von dem osmotischen Drucke des Blutes durch Zugabe von Chlornatriumlösungen wird auch nach JAPPELLI der osmotische Druck des Speichels in derselben Richtung geändert³. Nach DEMOOR ist LOCKES Lösung mit etwas Hundeserum eine geeignete Durchspülungsflüssigkeit, um die Submaxillaris des Hundes in normaler Tätigkeit zu erhalten, während Rinderserumzusatz dazu ungeeignet ist⁴. Die Gase des Chordaspeichels sind von PFLÜGER⁵ untersucht worden. Er fand 0,5—0,8⁰/₁₀₀ Sauerstoff, 0,9—1,0⁰/₁₀₀ Stickstoff und 64,73—85,13⁰/₁₀₀ Kohlensäure bei 0⁰ und 760 m. m. Die Hauptmasse der Kohlensäure ist fest chemisch gebunden.

Beim Menschen hat man bisher die zwei obengenannten Arten des Submaxillarsekretes nicht gesondert studieren können. Die Absonderung wird bei ihm durch psychische Vorstellungen, durch Kaubewegungen und durch Reizung der Mundschleimhaut, besonders mit sauer schmeckenden Stoffen, hervorgerufen. Der Submaxillarisspeichel des Menschen ist gewöhnlich klar, ziemlich dünnflüssig, ein wenig fadenziehend und leicht schäumend. Die Reaktion ist gegen Lackmus alkalisch. Das spez. Gewicht ist 1,002—1,003 und der Gehalt an festen Stoffen 3,6—4,5⁰/₁₀₀⁶. Als organische Bestandteile hat man Muzin, Spuren von Eiweiß und diastatischem Enzym, welches letzteres bei mehreren Tieren fehlt, gefunden. Die anorganischen Stoffe sind Alkalichloride, Natrium- und Magnesiumphosphat nebst Bikarbonaten von Alkalien und Kalzium. Auch Rhodankalium kommt in diesem Speichel vor.

¹ Zit. nach KÜHNE, Lehrb. d. physiol. Chem. S. 7. ² Vgl. MALYS Jahresber. 31, 494. ³ Zeitschr. f. Biol. 48 u. 51. ⁴ Arch. intern. de Physiol. 10, 377 (1911). ⁵ PFLÜGERS Arch. 1. ⁶ Vgl. MALY, Chemie der Verdauungssäfte und der Verdauung in L. HERMANN'S Handb. 5, T. 2, S. 18. In diesem Artikel findet man auch die einschlägige Literatur.

Der Sublingualisspeichel. Die Absonderung dieses Speichels steht ebenfalls unter dem Einflusse des zerebralen und des sympathischen Nervensystemes. Der nur in spärlicher Menge abgesonderte Chordaspeichel enthält zahlreiche sog. Speichelkörperchen, ist aber sonst durchsichtig und sehr zähe. Er reagiert alkalisch und hat nach HEIDENHAIN¹ 27,5⁰/₁₀₀ feste Bestandteile (beim Hunde).

Das Sublingualissekret des Menschen ist klar, schleimähnlich, stärker alkalisch als der Submaxillarisspeichel. Es enthält Muzin, diastatisches Enzym und Rhodanalkali.

Der Mundschleim kann nur von Tieren nach dem von BIDDER und SCHMIDT angewendeten Verfahren (Unterbindung der Ausführungsgänge sämtlicher großen Speicheldrüsen und Absperrung ihres Sekretes von der Mundhöhle) rein gewonnen werden. Die Menge der unter diesen Verhältnissen abgesonderten Flüssigkeit ist (beim Hunde) so äußerst gering, daß die genannten Forscher im Laufe von einer Stunde nicht mehr als etwa 2 g Mundschleim erhalten konnten. Der Mundschleim ist eine dicke, fadenziehende, sehr zähe, muzinhaltige Flüssigkeit, welche reich an Formelementen, vor allem Plattenepithelzellen, Schleimzellen und Speichelkörperchen ist. Die Menge der festen Stoffe in dem Mundschleime des Hundes beträgt nach BIDDER und SCHMIDT² 9,98⁰/₁₀₀.

Der Parotisspeichel. Auch die Absonderung dieses Sekrets wird teils von dem zerebralen Nervensysteme (N. glossopharyngeus) und teils von dem sympathischen vermittelt. Die Absonderung kann durch psychische Einflüsse und durch Reizung der Drüsenerven, sei es direkt (bei Tieren) oder reflektorisch durch chemische oder mechanische Reizung der Mundschleimhaut, hervorgerufen werden. Unter den chemischen Reizmitteln nehmen die Säuren den ersten Rang ein. Das Kauen übt auch einen starken Einfluß auf die Absonderung des Parotissekretes aus, was besonders deutlich bei einigen Pflanzenfressern zu sehen ist.

Parotisspeichel vom Menschen kann durch Einführen einer Kanüle in den Ductus Stenonianus leicht aufgesammelt werden. Dieser Speichel ist dünnflüssig, schwächer alkalisch als der Submaxillarisspeichel (die ersten Tropfen sind bisweilen neutral oder sauer), ohne besonderen Geruch oder Geschmack. Er enthält ein wenig Eiweiß, aber — was aus dem Baue der Drüse zu erwarten ist — kein Muzin. Er enthält auch ein diastatisches Enzym, welches dagegen bei mehreren Tieren fehlt. Der Gehalt an festen Stoffen schwankt zwischen 5 und 16⁰/₁₀₀. Das spez. Gewicht ist 1,003—1,012. Rhodanalkali scheint, wenn auch nicht konstant, vorzukommen. Im menschlichen Parotisspeichel fand KÜLZ³ in Maximo 1,46% Sauerstoff, 3,8% Stickstoff und im ganzen 66,7% Kohlensäure. Die Menge der fest gebundenen Kohlensäure war 62⁰/₁₀₀.

Die Menge und Zusammensetzung des Speichels sowohl von den Muzin- wie von den Eiweißdrüsen zeigen bei den verschiedenen Tiergattungen Unterschiede, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann. Nach PAWLOW⁴ und seinen Schülern soll beim Hunde sowohl Menge wie Beschaffenheit des Speichels der verschiedenen Drüsen und des gemischten Speichels in hohem Grade abhängig von der psychischen Erregung aber auch von der Art der in die Mundhöhle eingeführten Stoffe sein, und es findet nach ihnen eine Adaptation der Drüsen für verschiedene mechanische und chemische Reize statt.

Indessen bestreitet POPIELSKI die Existenz einer derartigen Anpassung (beim Hunde) an die Art des Reizmittels und die Art der Nahrung. Für den

¹ Studien d. physiol. Instituts zu Breslau, Heft 4. ² Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. Mitau u. Leipzig 1852, S. 5. ³ Zeitschr. f. Biol. 23. ⁴ Arch. internat. de Physiol. I. 1904. Vgl. auch P. BOOS, MALYS Jahresb. 36, 390 und NELSON und TERRY, Amer. Journ. of Physiol. 15, sowie die gegen die Angaben der letzteren gerichtete Arbeit von MENDEL und ÜDERHILL, Journ. of biol. Chem. 3.

Menschen hat man auch eine Anpassung der Speichelsekretion an das Bedürfnis angenommen, die Angaben hierüber sind jedoch nicht einstimmig¹. Vgl. auch Kapitel 1 (S. 41ff.).

Der gemischte Mundspeichel ist beim Menschen eine farblose, schwach opalisierende, ein wenig fadenziehende, leicht schäumende Flüssigkeit ohne besonderen Geruch oder Geschmack. Er ist von Epithelzellen, Schleim- und Speichelkörperchen, oft auch von Residuen der Nahrung getrübt. Wie der Submaxillaris- und der Parotisspeichel überzieht er sich an der Luft mit einer aus Kalziumkarbonat mit ein wenig organischer Substanz bestehenden Haut oder wird allmählich etwas trübe. Die Reaktion ist regelmäßig alkalisch gegen Lackmus. Die Stärke der Alkaleszenz schwankt indessen so bedeutend, nicht nur bei verschiedenen Individuen, sondern auch bei demselben Individuum zu verschiedenen Tageszeiten, daß die Angaben über die mittlere Alkaleszenz wenig belehrend sind. Nach CHITTENDEN und ELY entspricht sie einer Lösung von 0,8⁰/₁₀₀ Na₂CO₃, nach COHN einer von 0,2⁰/₁₀₀. Nach FOA ist die wirkliche Alkalität (OH-Ionen-Konzentration) stets bedeutend geringer als die titrimetrisch gefundene, und die elektrometrisch bestimmte Reaktion ist sehr annähernd neutral. Die Reaktion kann auch sauer sein, was nach STICKER einige Zeit nach den Mahlzeiten der Fall sein soll, eine Angabe, die jedoch wenigstens nicht für alle Individuen zutrifft. Das spez. Gewicht schwankt zwischen 1,002 und 1,008 und die Menge der festen Stoffe zwischen 5—10⁰/₁₀₀. Nach COHN² ist Δ als Mittel = 0,20⁰ und der Gehalt an NaCl als Mittel 1,6⁰/₁₀₀. Die festen Stoffe bestehen, abgesehen von den schon genannten Formbestandteilen, aus Eiweiß, Muzin, Oxydasen³, Ptyalin und Maltase sowie einem dipeptid- und tripeptid-spaltendem Enzym⁴ und Mineralstoffen. Auch Harnstoff sowie Aminosäuren, Kreatinin und Harnsäure sollen normale Bestandteile des Speichels sein (J. L. MORRIS und Mitarbeiter)⁵. Die Mineralstoffe sind Chloralkalien, Bikarbonate von Alkalien und Kalzium, Phosphate, Spuren von Sulfaten, Nitriten, Ammoniak und Rhodanalkali, dessen Menge nach MUNK und anderen rund 0,1⁰/₁₀₀ beträgt. Bei Nichtrauchern hat man kleinere Mengen 0,04—0,03⁰/₁₀₀ gefunden (SCHNEIDER, KRÜGER), während bei Gewohnheitsrauchern die Rhodanmenge bis auf 0,2⁰/₁₀₀ steigen kann (FLECKSEDER)⁶.

Der Nachweis des Rhodanalkalis, welches, wenn auch nicht ganz konstant, in dem Speichel des Menschen und einiger Tiere vorkommt, kann leicht in der Weise geführt werden, daß der Speichel mit Salzsäure angesäuert und dann mit einer sehr verdünnten Lösung von Eisenchlorid versetzt wird. Der Kontrolle halber muß dabei jedoch, bei Gegenwart von sehr kleinen Mengen, eine andere Probe mit derselben Menge angesäuerten Wassers und Eisenchlorid damit verglichen werden. Andere Methoden sind von GSCHIEDLEN, SOLERA und GANASSINI angegeben worden. Die quantitative Bestimmung kann man nach der Methode von J. MUNK⁷ ausführen.

¹ POPIELSKI, PFLÜGERS Arch. 127, 443 (1909). Vgl. ZEBROWSKI, PFLÜGERS Arch. 110; C. H. NEILSON mit D. H. LEWIS, Journ. of biol. Chem. 4, mit M. H. SCHEELE ebenda 5; CARLSON und CHITTENDEN, Amer. Journ. of Physiol. 26. ² CHITTENDEN und ELY, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 16, ref. S. 974; CHITTENDEN und RICHARDS, Amer. Journ. of Physiol. 1, 1898; FOA, Compt. rend. soc. biol. 58; STICKER, Zit. nach Zentralbl. f. Physiol. 3, 237; COHN, Deutsche med. Wochenschr. 1900. ³ BOGDANOW-BERESOWSKI, Zit. nach Bioch. Zentralbl. 2, 653; HERLITZKA, Zit. nach MALYS Jahresb. 40, 356; SPANJER-HERFORD, VIRCHOWS Arch. 205, 1911. ⁴ WARFIELD, JOHN HOPKINS Hosp. Bull. 22, 150 (1911); KOELKE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 76, 27 (1911). ⁵ Journ. of biol. Chem. 56, 31 (1923); 59, 26 (1924). ⁶ MUNK, VIRCHOWS Arch. 69; SCHNEIDER, Amer. Journ. of Physiol. 5; KRÜGER, Zeitschr. f. Biol. 37; FLECKSEDER, Zentralbl. f. inn. Med. 1905. Bezüglich Schwankungen in dem Gehalte des Speichels an verschiedenen Bestandteilen, auch Rhodan, vgl. man FLECKSEDER l. c. und TEZNER, Arch. intern. de Physiol. 2. ⁷ GSCHIEDLEN, MALYS Jahresb. 4; SOLERA, vgl. ebenda 7 u. 8; MUNK l. c.; GANASSINI, Bioch. Zentralbl. 2, 361.

Ptyalin oder Speicheldiastase nennt man das amylytische Enzym des Speichels. Dieses Enzym findet sich in dem Speichel des Menschen¹, aber nicht in dem aller Tiere, insbesondere nicht bei den typischen Karnivoren. Es kommt nicht nur bei Erwachsenen, sondern auch bei neugeborenen Kindern vor. Den Angaben von ZWEIFEL entgegen, soll dies nach BERGER² nicht nur für die Parotisdrüse, sondern auch für die Muzindrüsen Geltung haben.

Beim Pferde enthält der Speichel (Parotisspeichel) nach H. GOLDSCHMIDT³, nicht fertiges Ptyalin, sondern das Zymogen desselben, während bei anderen Tieren und beim Menschen das Ptyalin bei der Sekretion aus dem Zymogen entsteht. Beim Pferde wird das Zymogen beim Kauen der Speisen in Ptyalin übergeführt, und der Anstoß hierzu scheint von Bakterien auszugehen. Durch Ausfällung mit Alkohol geht das Zymogen ebenfalls in Ptyalin über.

Das Ptyalin ist bisher nicht in reinem Zustande isoliert worden. Am reinsten erhält man es nach der Methode von COHNHEIM⁴, welche darin besteht, daß man es erst mit Kalziumtriphosphat mechanisch niederreißt, dann den Niederschlag mit Wasser auswäscht, wobei das Ptyalin vom Wasser gelöst wird, und endlich mit Alkohol fällt. Zum Studium oder zur Demonstration der Wirkungen desselben kann man einen Wasser- oder Glycerinauszug der Speicheldrüsen oder einfacher den Speichel selbst benutzen.

Das Ptyalin ist wie andere Enzyme durch seine Wirkung charakterisiert. Diese besteht darin, daß es Stärke in Dextrine und Zucker überführt. Über den hierbei stattfindenden Vorgang herrscht dieselbe Unklarheit wie über die Zuckerbildung aus Stärke überhaupt (vgl. oben S. 175 ff.); die Natur des hierbei entstehenden Zuckers ist dagegen sicher bekannt. MUSCULUS und v. MERING zeigten, daß der bei der Einwirkung von Speichel, Pankreasferment und Maldiastase auf Stärke und Glykogen gebildete Zucker zum allergrößten Teil aus Maltose besteht. Dann haben E. KÜLZ und J. VOGEL⁵ den Beweis geliefert, daß bei der Saccharifikation der Stärke und des Glykogens Isomaltose, Maltose und etwas Glukose in je nach der Fermentmenge und der Versuchsdauer etwas wechselnden Mengen entstehen. Die Glukosebildung rührt indessen nur von einer Invertierung der Maltose durch die Maltase her (TEBB, RÖHMANN und HAMBURGER)⁶.

Über die Wirkung des Ptyalins bei verschiedener Reaktion liegen zahlreiche Untersuchungen vor.

Bezüglich der normalen Reaktion des Mundspeichels hat CARL SCHWARZ folgende p_H-Werte gefunden⁷: Mensch 6,63, Schwein 7,32, Hund 7,56, Pferd 7,56, Rind 8,10. Vergl. indessen das S. 357 über diese Frage gesagte.

Alkalisch reagierender Speichel wirkt kräftig, aber nicht so kräftig wie neutralisierter. Noch kräftiger kann der Speichel unter Umständen bei äußerst schwach saurer Reaktion wirken. Doch läßt sich keine bestimmte Konzentration der Wasserstoffionen für die optimale Wirkung angeben, weil besonders bei diesem Enzym und anderen animalen Diastasen etwa anwesende Salze von großer Bedeutung sind, was besonders aus Untersuchungen von RINGER und H. v. TRIGT⁸ sowie von MICHAELIS und H. PECHSTEIN⁹ hervorgeht. Salzfremde Ptyalinlösungen sind nach den letztgenannten Forschern wirkungslos. Bereits geringe Mengen NaCl aktivieren das Enzym; dasselbe

¹ Über Schwankungen in dem Ptyaliningehalte des menschlichen Speichels vgl. man HOFBAUER, Zentralbl. f. Physiol. 10 und CHITTENDEN und RICHARDS l. c.; SCHÜLE, MALYS s. Jahresb. 29; TETZNER l. c. ² ZWEIFEL, Untersuchungen über den Verdauungsapparat der Neugeborenen, Berlin 1874; BERGER, vgl. MALYS Jahresb. 30, 399. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 10. ⁴ VIRCHOWS Arch. 28. ⁵ MUSCULUS und v. MERING, Zeitschr. f. physiol. Chem. 2; KÜLZ und VOGEL, Zeitschr. f. Biol. 31. ⁶ TEBB, Journ. of Physiol. 15; RÖHMANN, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 27; HAMBURGER, PFLÜGERS Arch. 60. ⁷ PFLÜGERS Arch. 202, 475 (1924). ⁸ Zeitschr. f. physiol. Chem. 82, 484 (1912). ⁹ Bioch. Zeitschr. 59, 77 (1913).

geschieht auch unter dem Einflusse anderer Salze, obwohl verschiedene Salze ungleich wirksam sind. Das aktivierende Vermögen nimmt in folgender Reihenfolge ab:

1. Chlorid, Bromid,
2. Jodid, Nitrat,
3. Sulfat, Azetat, Phosphat.

Für die günstigste Reaktion ergaben sich folgende Werte von pH :

Nitrat	6,9,
Chlorid, Bromid	6,7,
Sulfat, Azetat, Phosphat	6,1—6,2.

In allen Fällen war also die optimale Reaktion eben sauer und die Ziffer 6,7 dürfte wohl am besten den Verhältnissen im natürlichen Speichel entsprechen.

Von besonderer physiologischer Bedeutung ist in dieser Hinsicht die Salzsäure, welche schon in sehr geringer Menge, 0,03‰, die Zuckerbildung verhindern kann. Die Salzsäure hat übrigens nicht nur die Fähigkeit, die Zuckerbildung zu verhindern, sondern sie zerstört auch das Enzym gänzlich, was mit Rücksicht auf die physiologische Bedeutung des Speichels von Wichtigkeit ist. Bezüglich der Wirkung des Speichels ist es ferner von Interesse, daß die gekochte Stärke (der Kleister) rasch, die ungekochte dagegen nur langsam verzuckert wird. Verschiedene Arten von ungekochter Stärke werden übrigens ungleich rasch umgesetzt.

Um die Wirkung des Speichels oder des Ptyalins auf Stärke zu zeigen, kann man die drei gewöhnlichen Zuckerproben, die MOORESche, die TROMMERSche oder die Wismutprobe benutzen (vgl. Kapitel 3). Dabei ist es jedoch der Kontrolle halber notwendig, den Kleister und den Speichel zuerst auf die Abwesenheit von Zucker zu prüfen. Man kann auch durch Prüfung mit Jod die stufenweise Umwandlung der Stärke in Amidulin, Erythrodextrin und Achroodextrin verfolgen.

Die Maltase kommt in dem Speichel in nur geringer Menge vor. Sie führt die Maltose in Glukose über. Nach STICKER¹ hat der Speichel auch die Fähigkeit, aus dem schwefelhaltigen Öle von Rettich, Radieschen, Zwiebel und einigen anderen Küchengewächsen Schwefelwasserstoff abzuspalten.

Die quantitative Zusammensetzung des gemischten Speichels muß natürlich aus mehreren Gründen, nicht nur infolge individueller Verschiedenheiten, sondern auch infolge einer bei verschiedenen Gelegenheiten ungleichen Beteiligung der verschiedenen Drüsen an der Sekretion nicht unbedeutend wechseln können. Als Beispiele von der Zusammensetzung des menschlichen Speichels werden hier einige Analysen angeführt. Die Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile. (Siehe Tabelle S. 360.)

Die Menge des während 24 Stunden vom Menschen abgesonderten Speichels läßt sich nicht genau bestimmen, ist aber von BIDDER und SCHMIDT zu 1400 bis 1500 g berechnet worden. Am lebhaftesten ist die Absonderung während der Mahlzeit. Nach den Berechnungen und Bestimmungen von TUCZEK² soll beim Menschen 1 g Drüse während des Kauens etwa 13 g Sekret im Laufe von einer Stunde liefern können. Diese Zahl stimmt mit den bei Tieren pro 1 g Drüse gefundenen Mittelzahlen, 14,2 g beim Pferde und 8 g bei Rindern, ziemlich genau überein. Die Menge des Sekretes pro eine Stunde kann also 8—14 mal größer als die ganze Drüsenmasse sein, und es gibt wohl auch, soweit bisher bekannt, im ganzen Körper kaum eine Drüse — die Nieren nicht ausgenommen —, deren absondernde Fähigkeit unter physiologischen Verhältnissen diejenige der Speicheldrüsen übertrifft. Da aber die Speichelsekretion unter verschiedenen Verhältnissen eine sehr verschiedene ist, hat man keine sicheren Angaben über die Größe

¹ Münch. med. Wochenschr. 43. ² BIDDER und SCHMIDT l. c., S. 13; TUCZEK, Zeitschr. f. Biol. 12.

	BERZELIUS	JACOBOWITZSCH	FREERICHS	TIEDEMANN und GMELIN	HERTER	LEHMANN	HAMMERBACHER ¹
Wasser	992,9	995,16	994,1	988,3	994,7		994,2
Feste Stoffe	7,1	4,84	5,9	11,17	5,3	3,5—8,4 in filtriertem Speichel	5,8
Schleim und Epithel	1,4	1,62	2,13				2,2
Lösliche organ. Substanz . . . (Ptyalin älterer Forscher)	3,8	1,34	1,42		3,27		1,4
Rhodanalkali		0,06	0,10			0,064—0,09	0,04
Salze	1,9	1,82	2,19		1,30		2,2

1000 Teile Asche von menschlichem Speichel enthielten in den Analysen von HAMMERBACHER 457,2 Kali, 95,9 Natron, 50,11 Eisenoxyd, 1,55 Magnesiumoxyd, 63,8 Schwefelsäure (SO_3), 188,48 Phosphorsäure (P_2O_5) und 183,52 Chlor.

derselben. Eine außerordentlich reichliche Speichelabsonderung ruft das Pilocarpin hervor, während das Atropin dagegen die Absonderung aufhebt.

Daß die Speichelabsonderung, selbst wenn man von solchen Stoffen wie Ptyalin, Muzin u. dgl. absieht, kein einfacher Filtrationsprozeß ist, geht aus vielen Verhältnissen, unter denen die folgenden als Beispiele zu nennen sind, hervor. Die Speicheldrüsen haben eine spezifische Fähigkeit, gewisse Substanzen, wie z. B. Kaliumsalze (SALKOWSKI)², Jod- und Bromverbindungen, dagegen nicht andere, wie z. B. Eisenverbindungen und Glukose, zu eliminieren. Der Speichel wird ferner, wenn die Absonderung durch allmählich gesteigerte Reizung rascher und in größerer Menge geschieht, reicher an festen Stoffen als bei mehr langsamer und weniger ausgiebiger Sekretion (HEIDENHAIN), und endlich steigt auch mit wachsender Absonderungsgeschwindigkeit der Salzgehalt bis zu einem gewissen Grade an (HEIDENHAIN, WERTHER, LANGLEY und FLETCHER, NOVI)³.

Wie die Absonderungsvorgänge im allgemeinen, so ist also auch die Absonderung des Speichels an besonderen, in den Zellen verlaufenden Prozessen gebunden. Die Art dieser in den Zellen bei der Absonderung verlaufenden chemischen Vorgänge ist noch unbekannt.

Die physiologische Bedeutung des Speichels. Durch seinen Reichtum an Wasser ermöglicht der Speichel nicht nur die Einwirkung gewisser Stoffe auf die Geschmacksorgane, sondern er wird auch ein wahres Lösungsmittel für einen Teil der Nahrungsstoffe. Die Bedeutung des Speichels für das Kauen ist besonders bei Pflanzenfressern auffallend, und ebenso unzweifelhaft steht es fest, daß der Speichel das Schlucken wesentlich erleichtert. In dieser Hinsicht ist namentlich der muzinhaltige Speichel von Bedeutung, und die PAWLOWSCHESCHE behauptet, daß auch in dieser Hinsicht die Sekretion dem Bedürfnisse sich anpaßt. Der Speichel ist ferner auch dadurch von Bedeutung, daß er zum Ausspülen der Mundhöhle dient und dadurch zu einem Schutzmittel des Körpers gegen schädliche oder körperfremde, in die Mundhöhle hineingelangte Stoffe wird. Die Fähigkeit, Stärke in Zucker umzuwandeln, kommt nicht dem Speichel aller Tiere zu und sie hat bei verschiedenen Tieren eine ungleiche Intensität.

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 5. Die übrigen Angaben sind zitiert nach MALY, Chem. der Verdauungssäfte in HERMANN'S Handb. d. Physiol. 5, T. 2, S. 14. ² VIRCHOW'S Arch. 53. ³ HEIDENHAIN, PFLÜGERS Arch. 17; WERTHER ebenda 38; LANGLEY und FLETCHER, Proc. Roy. Soc. 45, und besonders Philos. trans. Roy. Soc. London 180; NOVI, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1888.

Beim Menschen, dessen Speichel kräftig verzuckernd wirkt, kann eine Zuckerbildung aus (gekochter) Stärke unzweifelhaft schon in der Mundhöhle stattfinden. Inwieweit aber diese Wirkung, wenn der Bissen in den Magen gelangt ist, fortwährend zur Geltung kommen kann, hängt von der Geschwindigkeit, mit welcher der saure Magensaft in die verschluckten Speisen hineingdringt und mit denselben sich vermischt, wie auch von dem Mengenverhältnisse des Magensaftes und der Speisen in dem Magen ab. Die reichlichen Mengen Wasser, die man mit dem Speichel verschluckt, müssen wieder resorbiert werden und in das Blut übergehen und sie müssen also in dem Körper einen intermediären Kreislauf durchmachen. In dem Speichel besitzt also der tierische Organismus ein kräftiges Mittel, während der Verdauung einen vom Darmkanal zum Blute gehenden, die gelösten oder fein verteilten Stoffe mitführenden Flüssigkeitsstrom zu unterhalten. Die Beziehungen des Speichels oder der Speicheldrüsen zu der Absonderung des Magensaftes sollen in dem nächsten Abschnitte erwähnt werden.

Speichelkonkremente. Der sog. Zahnstein ist gelb, grau, gelbgrau, braun oder schwarz und hat eine geschichtete Struktur. Er kann mehr als 20% organische Substanz, darunter Muzin, Epithel und Leptothrixketten enthalten. Die Hauptmasse der anorganischen Bestandteile besteht aus Kalziumkarbonat oder Phosphat. Die Speichelsteine, deren Größe sehr von der Größe kleiner Körnchen bis zu derjenigen einer Erbse oder noch mehr (man hat einen Speichelstein von 18,6 g Gewicht gefunden) wechseln kann, enthalten ebenfalls eine wechselnde Menge, 50–380% organische Substanz, welche bei der Extraktion der Steine mit Salzsäure zurückbleibt.

II. Die Drüsen der Magenschleimhaut und der Magensaft.

Seit alters her unterscheidet man zwei verschiedene Arten von Drüsen in der Magenschleimhaut. Die einen, welche in größter Verbreitung vorkommen und besonders im Fundus die bedeutendste Größe haben, nennt man Fundusdrüsen, auch Labdrüsen oder Pepsindrüsen. Die anderen, welche in der Pylorusgegend vorkommen, werden Pylorusdrüsen genannt. Die Verteilung dieser zwei Formen von Drüsen in der Magenschleimhaut ist jedoch bei verschiedenen Tieren eine wesentlich verschiedene. Die Magenschleimhaut ist sonst in ihrer ganzen Ausdehnung mit einem einschichtigen Epithel bekleidet, welches, wie man annimmt, durch eine schleimige Metamorphose des Protoplasmas den Magenschleim produziert. Die Fundusdrüsen enthalten zwei Arten von Zellen: adelomorphe oder Hauptzellen und delomorphe oder Belegzellen. Diese zwei Arten von Zellen bestehen aus einem eiweißreichen Protoplasma; ihr Verhalten zu Farbstoffen scheint aber darauf hinzudeuten, daß die Eiweißstoffe beider nicht identisch sind. Als spezifische Bestandteile enthalten die Fundusdrüsen mehrere Enzyme oder deren Zymogene. Die Pylorusdrüsen enthalten Zellen, welche im allgemeinen als den oben genannten Hauptzellen der Fundusdrüsen nahe verwandt betrachtet werden. Diese Drüsen enthalten ebenfalls Enzyme.

Der Magensaft. Das Anlegen einer Magenfistel wurde zum ersten Male 1842 von BASSOW¹ an einem Hunde ausgeführt. An einem Menschen führte VERNEUIL im Jahre 1876 diese Operation mit glücklichem Erfolge aus. In neuerer Zeit hat namentlich PAWLOW² um die Vervollkommnung der Magenfisteloperation an Tieren und das Studium der Magensaftabsonderung sich sehr verdient gemacht.

¹ BASSOW, Zit. nach MALY a. a. O., S. 38; VERNEUIL; vgl. CH. RICHET, Du Suc gestrique chez l'homme etc., Paris 1878, S. 158. ² PAWLOW, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen, Wiesbaden 1898, wo die Arbeiten seiner Schüler auch besprochen sind. Vgl. ferner: Ergebn. d. Physiol. 1, Abt. 1.

Die allermeisten Untersuchungen nicht nur über die Magenverdauung, sondern über die Verdauung überhaupt basieren auf Untersuchungen in erster Linie an Hunden und dann auch an Menschen, und aus dem Grunde bezieht sich auch, wo nicht anders besonders angegeben wird, die in diesem Kapitel gegebene Darstellung der Verdauungslehre auf die Verhältnisse bei Hunden und Menschen.

Die Absonderung des Magensaftes ist nicht kontinuierlich. Sie kommt durch psychische Einflüsse wie auch durch Einwirkung besonderer Stoffe auf die Schleimhaut des Magens oder des Darmes zustande. Die eingehendsten Untersuchungen über die Sekretion des Magensaftes (beim Hunde) rühren von PAWLOW und seinen Schülern her.

Um einen reinen von Speichel und Speiseresten freien Magensaft zu gewinnen, haben sie außer der Magenfistel auch eine Ösophagusfistel angebracht, durch welche die verschluckte Nahrung, ohne in den Magen zu gelangen, zusammen mit dem Speichel herausfällt, wodurch eine Scheinfütterung möglich wird. In dieser Weise wird es möglich, den Einfluß des psychischen Momentes einerseits und der direkten Einwirkung der Nahrung auf die Magenschleimhaut andererseits zu studieren. Nach einem ursprünglich von HEIDENHAIN angegebenen, später von PAWLOW und CHIGIN verbesserten Verfahren ist es ihnen auch gelungen, durch partielle Resektion des Fundusteiles des Magens einen Blindsack, einen „kleinen Magen“, zu erzeugen, in welchem die Sekretionsvorgänge studiert werden können, während die Verdauung im übrigen Magen im Gange ist. In dieser Weise war es ihnen möglich, die Einwirkung verschiedener Nahrung auf die Sekretion zu studieren.

Die wesentlichsten Ergebnisse der Untersuchungen von PAWLOW und seinen Schülern sind folgende: Mechanische Reizung der Schleimhaut ruft keine Sekretion hervor. Ebensowenig vermögen mechanische Reize der Mundschleimhaut eine reflektorische Erregung der sekretorischen Nerven des Magens auszulösen. Es gibt zwei Momente, welche die Sekretion hervorrufen, nämlich das psychische Moment — das leidenschaftliche Verlangen nach Speisen und das Gefühl der Befriedigung und Wonne bei ihrem Genuße, wie auch die, die Geruchs- und Geschmacksorgane angenehm beeinflussenden Reize — und das chemische Moment, die Einwirkung gewisser chemischen Substanzen auf die Magenschleimhaut. Das erste Moment soll das wichtigere sein. Die unter seinem Einflusse auftretende, durch Vagusfasern vermittelte Sekretion tritt früher als die durch chemische Reizmittel vermittelte auf, aber immer erst nach einer Pause von mindestens $4\frac{1}{2}$ Minuten. Diese Sekretion ist reichlicher aber weniger anhaltend als die „chemische“; sie liefert einen mehr sauren und kräftiger wirkenden Saft als diese. Als chemische Reizmittel, die von der Magenschleimhaut aus reflektorisch die Sekretion auslösen, wirken Wasser (schwache Wirkung) und gewisse noch unbekannte Extraktivstoffe, die im Fleisch und Fleischextrakt, in nicht reinem Pepton und auch, wie es scheint, in der Milch enthalten sind. Zu den stark safttreibenden Mitteln gehört auch, wie HERZEN und RADZIKOWSKI¹ u. a. fanden, der Alkohol. Über die Wirkung von Chlornatrium und Alkalikarbonaten sind die Angaben etwas strittig. Daß die Alkalikarbonate die Absonderung verlangsamen oder hemmen, hat man vielfach angegeben; nach neueren Arbeiten² scheint aber sowohl für die Karbonate wie für das Chlornatrium die Konzentration einen bestimmten Einfluß auszuüben, so daß schwächere Konzentrationen indifferent oder hemmend, etwas stärkere dagegen sekretionsbefördernd wirken. Die Angaben differieren jedoch etwas. Bitterstoffe, vor der Mahlzeit gegeben, können in kleinen Mengen die Absonderung vermehren, während sie in größerer Menge hemmend wirken (BORISSOW, STRASHESKO)³. Das Fett wirkt verzögernd auf das Auftreten der Sekretion und setzt sowohl die Menge

¹ PFLÜGERS Arch. 84, 513. ² Vgl. H. ROZENBLAT, Bioch. Zeitschr. 4; MAYEDA ebenda 2; P. PRIMENOW, Bioch. Zentralbl. 6; LÖNNQUIST, MALYS Jahresb. 36. ³ BORISSOW, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 51; STRASHESKO, vgl. Bioch. Zentralbl. 4, 148.

des Saftes wie den Enzymgehalt desselben herab. Durch die „psychische“ Sekretion können an sich nicht als chemische Reizmittel wirkende Substanzen, wie z. B. Hühnereiweiß, verdaut werden, um dann in zweiter Hand durch ihre Zersetzungsprodukte eine chemische Sekretion zu erzeugen.

Die Sekretion im Magen kann auch vom Dünndarme aus beeinflusst werden, und in dieser Weise soll nach den Untersuchungen von PAWLOW und seinen Schülern das Fett wirken. Das Fett wirkt reflektorisch, durch Einwirkung auf die Duodenalschleimhaut, hemmend auf die Absonderung des Saftes und die Verdauung ein. Bei Hunden soll durch Zugabe von Fett (Öl) zu einer stärkehaltigen Nahrung die Absonderung des Magensaftes während der ganzen Verdauungsperiode unterdrückt bleiben, und in gleicher Weise wirkt das Fett in Verbindung mit Eiweißnahrung, mit dem Unterschiede jedoch, daß die hemmende Wirkung des Fettes in diesem Falle nur in den ersten Stunden der Verdauung zur Geltung kommt. Nach PIOTKOWSKI¹ sollen die Ölseifen im Gegensatz zu dem Neutralfett stark safttreibende Eigenschaften besitzen, und dies ist nach ihm der Grund, warum etwa 5—6 Stunden nach der Mahlzeit, bei Fett-nahrung, die Safftsekretion sich einstellt, denn gerade in dieser Zeit soll es zur Seifenbildung kommen. Nach FROUIN rufen die Speisen vom Darne aus eine Magensaftabsonderung hervor, welche noch fortdauert, nachdem die Wirkung des psychischen Reizes schon aufgehört hat. Zu ähnlichen Resultaten gelangte auch LÉCONTE², welcher übrigens der chemischen Sekretion, der psychischen gegenüber, eine weniger untergeordnete Bedeutung zuerkennt als PAWLOW getan hat.

Von nicht geringem Interesse ist das Verhalten der verschiedenen Teile des Magens bei der Sekretion. In dieser Hinsicht haben die Arbeiten von PAWLOW und seinen Schülern gelehrt, daß das Fleisch und seine Extraktivstoffe ebenso wie die Verdauungsprodukte und die Milch hauptsächlich, wenn nicht ausschließlich, von der pylorischen Abteilung des Magens aus wirken, während sie von dem Fundusteile aus unwirksam sind. Der Alkohol soll jedoch auch von dem Fundusteile aus wirken. Ähnliche Beobachtungen haben später W. SAWITSCH und G. ZELONY gemacht. POPIELSKA fand, daß Fleischextrakt auf die Magensaftsekretion erregend wirkt, auch wenn dasselbe subkutan zugeführt wird³. In naher Beziehung zu dem nun Gesagten steht die Beobachtung von EDKINS⁴, derzufolge in dem Pylorusteile des Magens eine Substanz, ein „Prosekretin“, enthalten sein soll, welches durch Säure und einige andere Stoffe, in ein „Sekretin“, d. h. in eine Substanz umgewandelt wird, welche, in das Blutgefäßsystem hineingelangt, eine Sekretion vom Magensaft hervorruft.

Über die Magensaftabsonderung beim Menschen liegen nur wenige sichere Angaben vor. Den älteren Angaben gemäß können bei ihm die Reizmittel von mechanischer, thermischer und chemischer Art sein. Zu den chemischen Reizmitteln rechnet man Alkohol und Äther, welche jedoch in zu großer Konzentration keine physiologische Sekretion, sondern die Transsudation einer neutralen oder schwach alkalischen Flüssigkeit hervorrufen. Es gehören hierher ferner angeblich gewisse Säuren, auch Kohlensäure, Neutralsalze, Fleischextrakt, Gewürze und andere Stoffe. Die Angaben hierüber sind aber leider sehr unsicher und einander widersprechend.

Von besonderem Interesse ist die Frage, inwieweit die von der PAWLOWschen Schule beobachteten Verhältnisse auf den Menschen übertragbar sind.

¹ Vgl. Bioch. Zentralbl. 3, 660. ² FROUIN, Compt. rend. soc. biol. 53; LÉCONTE, La Cellule 17. ³ SAWITSCH und ZELONY, PFLÜGERS Arch. 150, 128 (1913). POPIELSKA ebenda 39, 366. ⁴ J. S. EDKINS, Journ. of Physiol. 34.

Man hat nunmehr recht viele Beobachtungen hierüber gesammelt¹ und im großen und ganzen stimmen sie mit den an Hunden gewonnenen Erfahrungen überein. So kann auch beim Menschen eine psychische Magensaftabsonderung zustande kommen, und man hat auch beobachtet, daß dieselbe durch Affekte zum Stillstand gebracht werden kann. Wie beim Hunde kommt auch beim Menschen nach einer Scheinfütterung eine Sekretion zustande, und zwar nach einer Pause, deren Länge in einzelnen Fällen etwas verschieden gewesen ist, in einigen Fällen aber wie beim Hunde nach Fleischfütterung etwa 5 Minuten betrug. Kauen von indifferenten Stoffen ist ohne eigentliche Einwirkung, wogegen auf die Geruchs- oder Geschmacksorgane einwirkende Stoffe erregend wirken. UMBER hat außerdem beobachtet, daß nach Einführung eines Nahrungsklysmas in das Rektum eine Sekretion von Magensaft reflektorisch angeregt werden kann.

Sowohl aus den Beobachtungen von HORNBERG und UMBER wie auch aus den etwas älteren von SCHÜLE, TROLLER, RIEGEL und SCHEUER² scheint es, als würde beim Menschen die psychische Sekretion hinter der durch Einführung von Nahrung oder wohlschmeckenden Stoffen zustande kommenden stehen. Daß die Verarbeitung der Nahrung in der Mundhöhle die Sekretion wesentlich beeinflußt, steht fest; wie aber diese Einwirkung zustande kommt, darüber ist man nicht einig. Als das Wesentlichste betrachten einige die Wirkung des hierbei abgesonderten und verschluckten Speichels, andere das Kauen und wiederum andere die chemische Einwirkung und die Erregung der Geschmacksorgane.

Bezüglich der Einwirkung des Speichels fand J. C. HEMMETER, daß die Exstirpation der Speicheldrüsen eine ausgesprochene Verringerung der Sekretion des Magensaftes bewirkt. Einführung in den Magen von gekautem, mit Hundespeichel durchgetränktem Futter hatte keine besondere Wirkung auf die Saftabsonderung³. Auf der anderen Seite hatte FROUIN⁴ beobachtet, daß beim Hunde Einführung von Speichel in den großen Magen auf die Absonderung in dem kleinen Magen (vgl. S. 362) günstig wirkt und sowohl die Azidität wie die Verdauungsfähigkeit des Saftes vermehrt. Diese Wirkung rührt nach FROUIN nicht von dem Alkali des Speichels her. Histamin, subkutan injiziert, scheint die Magensaftsekretion sehr stark zu vermehren, was wohl zuerst von L. POPIELSKI beobachtet wurde und dann von verschiedenen Forschern bestätigt worden ist. Die Zunahme betrifft sowohl die Enzymmenge wie die Salzsäure⁵.

Die qualitative und quantitative Zusammensetzung des Magensaftes. Der Magensaft, welcher beim Menschen nur sehr selten rein und frei von Residuen der Nahrung oder von Schleim und Speichel gewonnen werden kann, ist eine klare oder nur sehr wenig trübe, beim Menschen fast farblose Flüssigkeit von einem faden, säuerlichen Geschmack und stark saurer Reaktion. Als Formelemente enthält er Drüsenzellen oder deren Kerne und mehr oder weniger veränderte Zylinderepithelzellen.

Die saure Reaktion des Magensaftes rührt von freier Säure her, welche, wie die Untersuchungen von C. SCHMIDT, RICHET u. a. gelehrt haben, wenn der Magensaft rein und frei von Nahrungsmitteln ist, ausschließlich oder fast ausschließlich aus Salzsäure besteht. In dem reinen Magensaft von nüchternen

¹ HORNBERG, MALYS Jahresb. 33, 547; UMBER, Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 3; CADE und LATARJET, Compt. rend. soc. biol. 57; H. KAZNELSON, PFLÜGERS Arch. 118; H. BOGEN ebenda 117; A. BICKEL, Deutsche med. Wochenschr. 32 und MALYS Jahresb. 36, 411. Siehe ferner MALYS Jahresb. 39, 365 und 367, 40, 365; Bioch. Zentralbl. 12, 799. Vgl. auch R. J. MILLER und Mitarbeiter, Amer. Journ. of Physiol. 52, 1 (1920). ² Die Literatur findet man bei UMBER l. c. ³ Bioch. Zeitschr. 11, 238 (1908). ⁴ Compt. rend. soc. biol. 62. ⁵ POPIELSKI, PFLÜGERS Arch. 178, 214, 237 (1920); C. VAN EWEYK und M. TENNENBAUM, Bioch. Zeitschr. 125, 238, 246 (1921); W. KOSKOWSKI, Compt. Rend. 174, 247 (1922); P. CARNOT, W. KOSKOWSKI, E. LIBERT, Compt. rend. soc. biol. 86, 575, 670 (1922); R. K. S. LIM, R. M. ALISTER, W. SCHLAPP, Quart. Journ. exp. physiol. 13, 361, 393 (1923).

Hunden hat indessen CONTEJEAN¹ regelmäßig Spuren von Milchsäure gefunden. Nach der Aufnahme von Nahrung, besonders nach einer kohlehydratreichen Mahlzeit, kann Milchsäure in reichlicherer Menge, bisweilen auch Essigsäure und Buttersäure, vorkommen. Bei neugeborenen Hunden ist die Säure im Magen nach GMELIN² Milchsäure. Der Gehalt des Magensaftes an freier Salzsäure ist nach PAWLOW und seinen Schülern beim Hunde 5–6‰ und bei der Katze als Mittel 5,20‰ HCl. Seitdem man aber nunmehr Gelegenheit gehabt hat, reinen Magensaft von Menschen zu untersuchen, hat man (UMBER, HORNBORG, BICKEL, SOMMERFELD)³ auch dessen Gehalt an Salzsäure gleich 4–5‰ gefunden. Daß wenigstens ein kleiner Teil der Salzsäure des Magensaftes nicht frei im gewöhnlichen Sinne, sondern an organische Substanzen gebunden ist, kann wohl nicht bezweifelt werden. Der auf physikalischem Wege gefundene Wert für die Säuremenge im Magensaft soll nach P. FRÄNCKEL⁴ fast identisch mit der titrimetrisch gefundenen Menge sein. Auch CARLSON und M. L. MENTEN haben mit unverdünntem menschlichen Magensaft gute Übereinstimmung zwischen titrimetrischen Bestimmungen der Totalazidität (Phenolphthalein als Indikator) und Ermittlung von C_H mit Konzentrationselement (S. 55 ff.) gefunden, und zwar stimmen die mit der „psychischen“ Sekretion erhaltenen Werte mit den eben angeführten⁵. Aziditätsbestimmungen, welche von MICHAELIS und DAVIDSOHN mit dem nach einem Probefrühstück erhaltenen Mageninhalt ausgeführt wurden, ergaben viel niedrigere Werte, C_H = 1,7 × 10⁻², was einem Gehalte an HCl von 0,6‰ entspricht⁶. Bei Säuglingen fand DAVIDSOHN noch niedrigere Werte, C_H = 10⁻⁵ oder 0,00036 HCl ‰⁷.

R. ROSEMANN⁸, welcher den nach Scheinfütterung abgesonderten Magensaft des Hundes untersucht hat, fand als Mittel 4,22‰ feste Stoffe, darunter 1,32‰ Mineralstoffe und rund 2,90‰ organische Substanz. Der Gehalt an Stickstoff war in einem Falle 0,36, in einem anderen 0,54‰ und der Gehalt an HCl etwa 5,6‰. Die Asche bestand zum allergrößten Teil, 980 à 990‰, aus Chloralkalien. CARLSON fand bei Analyse von unverdünntem menschlichen „psychischen“ Magensaft folgende Mittelwerte: Sp. v = 1,008, feste Stoffe = 5,56‰, darunter 1,26‰ Mineralstoffe und 4,31‰ organische Substanz, N = 0,65‰⁹. Rhodanwasserstoff fand NENCKI im Magensaft des Hundes in einer Menge von 5 mg im Liter¹⁰.

Die Stärke der Absonderung des Magensaftes kann unter verschiedenen Verhältnissen nicht unbedeutend wechseln. Die Angaben über die Menge des in einem bestimmten Zeitraume abgesonderten Saftes sind deshalb auch unsicher. R. ROSEMANN beobachtete nach Scheinfütterung am Hunde eine Absonderung von 917 ccm im Laufe von 3½ Stunden, also eine bedeutende Menge. CARLSON schätzt den in 24 Stunden vom Menschen abgesonderten Magensaft zu 1500 ccm. KUDO fand in dem abgesonderten Saft um so mehr Pepsin, je geringer die Saftmenge war¹¹.

Die neben der freien Salzsäure physiologisch wichtigsten Bestandteile des Magensaftes sind das Pepsin, das bei gewissen Tieren vorkommende Lab und eine Lipase.

¹ BIDDER und SCHMIDT, Die Verdauungssäfte usw., S. 44ff.; RICHEL I. c.; CONTEJEAN, Contributions à l'étude de la physiol. de l'estomac, Thèse Paris 1892 (F. ALCAN). ² PFLÜGERS Arch. 90 u. 103. ³ Vgl. RICHEL I. c.; CONTEJEAN I. c.; VERHAEGEN, „La Cellule“ 1896 u. 1897; P. SOMMERFELD, Bioch. Zeitschr. 9 und im übrigen Fußnote 1, S. 364 und die Literatur über Salzsäurebestimmung im Mageninhalt weiter unten; vgl. auch COHNHEIM und DREYFUS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 58, 50 (1908). ⁴ Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 1. ⁵ Amer. Journ. of Physiol. 38, 248; Journ. of biol. Chem. 22, 341 (1915). ⁶ Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 8, 398 (1910). ⁷ Zeitschr. f. Kinderheilk. 4, 208 (1912). ⁸ PFLÜGERS Arch. 118. ⁹ Amer. Journ. of Physiol. 38, 248 (1915). ¹⁰ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 28. ¹¹ ROSEMANN, PFLÜGERS Arch. 118; CARLSON, Amer. Journ. of Physiol. 38, 266 (1915); KUDO, Bioch. Zeitschr. 16, 217 (1909).

Das Pepsin. Dieses Enzym findet sich, mit Ausnahme von einigen Fischen, bei allen bisher darauf untersuchten Rückgratstieren.

Das Pepsin kommt bei erwachsenen Menschen und neugeborenen Kindern vor. Bei neugeborenen Tieren ist dagegen das Verhalten etwas verschieden. Während bei einigen Pflanzenfressern, wie dem Kaninchen, das Pepsin schon vor der Geburt in der Schleimhaut vorkommt, fehlt dieses Enzym dagegen bei der Geburt gänzlich bei den bisher untersuchten Fleischfressern, dem Hunde und der Katze.

Bei mehreren Evertēbraten sind auch Enzyme, welche in saurer Lösung proteolytisch wirken, gefunden worden. Daß diese Enzyme indessen wenigstens nicht bei allen Tieren mit dem gewöhnlichen Pepsin identisch sind, dürfte unzweifelhaft sein. Nach KLUG und WRÓBLEWSKI¹ sollen selbst die bei Menschen und verschiedenen höheren Tieren gefundenen Pepsine etwas verschiedenartig sein, was auch nach den Erfahrungen HAMMARSTENS und RAKOCZYS sehr wahrscheinlich ist. In verschiedenen Pflanzen und tierischen Organen kommen übrigens Enzyme vor, die auch bei saurer Reaktion wirken, aber trotzdem nicht mit dem Pepsin identisch sind. Dem Pepsin sehr nahestehend ist jedenfalls das nur bei saurer Reaktion wirkende eiweißlösende Enzym bei Nepenthes. Ein dem Trypsin oder Erepsin (vgl. Abschnitte IV und III) mehr nahestehendes Enzym ist dagegen das Pseudopepsin GLAESSNERS, welches nach ihm als alleiniges peptisches Enzym in dem Pylorusteile vorkommen soll. Das Pseudopepsin, dessen Existenz von KLUG bestritten wurde, während andere (REACH, PEKELHARING) das Vorkommen desselben in der Schleimhaut bestätigten, kann jedoch nach den Erfahrungen von HAMMARSTEN weder das einzige noch das vorherrschende peptische Enzym des Pylorusteiles sein. Nach GLAESSNER wirkt es auch bei neutraler und alkalischer Reaktion und liefert als Produkt seiner Wirkung u. a. Tryptophan. Nach BERGMANN² soll es mit dem Erepsin (siehe unten) identisch sein. Zu den Enzymsubstanzen der Magenschleimhaut gehört auch das von WEINLAND³ entdeckte sog. Antipepsin, welches auf die Pepsinverdauung hemmend wirkt und, wie einige annehmen, die Selbstverdauung der Schleimhaut verhüten soll.

Das Pepsin ist ebensowenig wie andere Enzyme in reinem Zustande isoliert worden. Das von BRÜCKE und von SUNDBERG⁴ dargestellte Pepsin verhielt sich den meisten Eiweißreagenzien gegenüber negativ und zeigte trotzdem eine ungemein kräftige Wirkung, weshalb es als verhältnismäßig sehr rein betrachtet wird.

Da das Pepsin leicht zusammen mit Eiweißstoffen ausgefällt wird und mit solchen sich verbindet, ist es schwer zu entscheiden, ob das Pepsin eine Eiweißsubstanz ist, und die Frage nach der Natur des Pepsins ist also noch ebensowenig wie die nach der Natur anderer Enzyme endgültig entschieden. Wie man es bisher kennt, ist das Pepsin, wenigstens in unreinem Zustande, löslich in Wasser und Glyzerin. Von Alkohol wird es gefällt, aber nur langsam zerstört. In wässriger Lösung wird seine Wirkung durch Erhitzen zum Sieden rasch vernichtet.

Für das Verhalten des Pepsins beim Erhitzen seiner sauren Lösung ist sowohl der Säuregrad wie die Dauer des Erwärmens und der Gehalt der Lösung an anderen Stoffen von Bedeutung. Wenn man eine saure (0,2% HCl) Infusion auf Kalbsmagen bei etwa 40° oder bei 45° während weniger als 24 Stunden erwärmt, so wird allerdings das Pepsin zum Teil vernichtet; aber man kann

¹ KLUG, PFLÜGERS Arch. 60; WRÓBLEWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 21; HAMMARSTEN ebenda 56, 18 (1908); RAKOCZY ebenda 85, 349 (1913). ² GLAESSNER, HOFMEISTERS Beiträge 1; KLUG, PFLÜGERS Arch. 92; REACH, HOFMEISTERS Beiträge 4; PEKELHARING, Arch. d. scienc. biol. St. Petersburg 11; PAWLOW-Festband 1904; BERGMANN, Skand. Arch. f. Physiol. 18. ³ Zeitschr. f. Biol. 44. ⁴ BRÜCKE, Wien. Sitz.-Ber. 43; SUNDBERG, Zeitschr. f. physiol. Chem. 9.

in dieser Weise eine Infusion erhalten, welche noch Eiweiß verdaut, aber keine labende Wirkung zeigt (HAMMARSTEN)¹. Das Pepsin verschiedener Tiere verhält sich indessen hierbei etwas verschieden, und das Pepsin des Hechtmagens wird bei 37–40° sehr rasch zerstört.

Gegen Alkali, nicht nur Alkalihydroxyde und Karbonate, sondern auch gegen die Hydroxyde der alkalischen Erden ist das Pepsin außerordentlich empfindlich und wird von ihnen leicht unwirksam gemacht. Wenn die Alkaliwirkung nicht zu stark gewesen ist, kann, wie PAWLOW und TICHOMIROW² gezeigt haben, das Enzym zum Teil durch Säurezusatz reaktiviert werden, wenn man den größten Teil (etwa $\frac{4}{5}$) der Alkaleszenz durch Säurezusatz vermindert und dann erst nach einigen Stunden mehr Säure zusetzt. Setzt man die ganze Säuremenge auf einmal zu, so findet die Reaktivierung nicht statt.

Die einzige Eigenschaft, welche das Pepsin charakterisiert, ist die, daß es in saurer, aber nicht in neutraler oder alkalischer Lösung Eiweißstoffe unter Bildung von Albumosen, Peptonen und anderen Produkten löst.

Die Methoden zur Darstellung eines verhältnismäßig reinen Pepsins gründen sich zum Teil auf der Eigenschaft desselben, von fein verteilten Niederschlägen anderer Stoffe, wie Kalziumtriphosphat oder Cholesterin, mit niedergerissen zu werden. Hierauf gründen sich auch die ziemlich umständlichen Methoden von BRÜCKE und SUNDBERG. PEKELHARING benutzt im wesentlichen die Dialyse und Ausfällung mit 0,2% HCl³, und HAMMARSTEN erhält durch Halbsättigung der sauren Schleimhautinfusion mit NaCl eine sich abscheidende Substanz, welche sehr kräftige Pepsinwirkung zeigt⁴.

Durch Extraktion mit Glycerin kann man sehr haltbare Pepsinlösungen erhalten, aus denen das Enzym neben viel Eiweiß durch Alkohol gefällt werden kann. Durch Infusion der Magenschleimhaut eines Tieres mit angesäuertem (2–5% HCl), Wasser kann man auch kräftig wirkende Lösungen erhalten. Dies ist aber nunmehr überflüssig, weil man nach dem Vorgange PAWLOWS reinen Magensaft erhalten kann und weil es ferner nunmehr sehr kräftig wirkende käufliche Pepsinpräparate gibt.

Die Wirkung des Pepsins auf Eiweiß. Bei neutraler oder alkalischer Reaktion ist das Pepsin unwirksam; in saurer Flüssigkeit löst es dagegen geronnene Eiweißstoffe. Dabei quillt das Eiweiß stets auf und wird durchsichtig, bevor es gelöst wird. Ungekochtes Fibrin quillt in einer Säure von 1% HCl zu einer gallertähnlichen Masse, löst sich aber bei Zimmertemperatur im Laufe von ein paar Tagen nicht. Nach Zusatz von ein wenig Pepsin wird dagegen diese gequollene Masse bei Zimmertemperatur rasch gelöst. Hartgesottenes Eiweiß, in dünnen Scheiben mit scharfen Rändern zerschnitten, wird im Laufe von mehreren Stunden von verdünnter Säure (2–4% HCl) bei Körpertemperatur nicht merkbar verändert. Bei gleichzeitiger Gegenwart von Pepsin werden dagegen die Ränder bald hell und durchsichtig, abgestumpft und gequollen und das Eiweiß löst sich allmählich.

Aus dem oben von dem Pepsin Gesagten folgt, daß Eiweiß als Mittel zum Nachweis von Pepsin in einer Flüssigkeit benutzt werden kann. Es kann hierzu Rinderfibrin ebensogut wie gesottenes Hühnereiweiß, das letztere in Form von Scheibchen mit scharfen Rändern, verwendet werden. Da aber das Fibrin auch bei Zimmertemperatur leicht verdaut wird, während die Pepsinprobe mit Hühnereiweiß Körpertemperatur erfordert, und da die Probe mit Fibrin auch etwas empfindlicher ist, so wird sie oft der Probe mit Hühnereiweiß vorgezogen. Wenn von der „Pepsinprobe“ ohne weiteres gesprochen wird, ist darunter auch oft die Probe mit Fibrin zu verstehen.

Diese Probe erheischt jedoch ein wenig Vorsicht. Das Fibrin soll Rinderfibrin und nicht Schweinefibrin sein, weil letzteres gar zu leicht von verdünnter Säure

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 56. ² Ebenda 54. ³ Ebenda 22 u. 35. ⁴ Ebenda 108, 243. 1919).

allein gelöst wird. Das ungekochte Rinderfibrin kann ebenfalls, wenn auch regelmäßig erst nach längerer Zeit, von Säure allein ohne Pepsin gelöst werden. Bei Versuchen mit ungekochtem Faserstoff bei Zimmertemperatur muß deshalb auch stets eine Kontrollprobe mit einer anderen Portion desselben Fibrins und Säure allein ausgeführt werden. Bei Körpertemperatur, bei welcher das ungekochte Fibrin leichter von Säure allein gelöst wird, ist es am besten, ein für allemal nur mit gekochtem Fibrin zu arbeiten.

Da man das Pepsin bisher noch nie mit Sicherheit in reinem Zustande dargestellt hat, ist es auch nicht möglich, die absolute Menge des Pepsins in einer Flüssigkeit zu bestimmen. Man kann nur den relativen Pepsingehalt zweier oder mehrerer Flüssigkeiten miteinander vergleichen, und dabei kann man auf verschiedene Weise verfahren.

Das älteste Verfahren, dasjenige von BRÜCKE, besteht darin, daß die zwei zu vergleichenden Pepsinlösungen je mit einer Salzsäure von 1⁰/₀₀ in bestimmten Verhältnissen verdünnt werden, so daß man, wenn der Pepsingehalt jeder ursprünglichen Lösung gleich 1 gesetzt wird, von jeder Lösung die Verdünnungsgrade $p = 1, \frac{1}{2}, \frac{1}{4}, \frac{1}{8}, \frac{1}{16}$ usw. erhält. Es werden dann alle Proben mit je einer Fibrinflocke oder Scheibe aus hartesottenem Eiweiß beschiedt und der Anfang bzw. der Abschluß der Verdauung in jeder Probe notiert. Aus der Geschwindigkeit der Verdauung wird der relative Pepsingehalt berechnet, und zwar so, daß wenn die Proben $p = \frac{1}{4}, \frac{1}{8}, \frac{1}{16}$ der einen Reihe ebenso rasch wie die Proben $p = 1, \frac{1}{2}, \frac{1}{4}$ der anderen verdaut werden, jene als von Anfang an etwa viermal so reich an Pepsin wie diese berechnet werden (vgl. S. 44). GRÜTZNER¹ hat diese Probe dadurch verbessert, daß er mit Karmin gefärbtes Fibrin benützt und durch Vergleich mit Karminlösungen von bekannter Verdünnung die Geschwindigkeit der Verdauung kolorimetrisch beurteilt.

Die Methode von METT. Man saugt flüssiges Hühnereiweiß in Glasröhrchen von 1 à 2 mm Durchmesser auf, koaguliert das Eiweiß in den Röhrchen durch Erhitzen auf + 95° C, schneidet die letzteren dann scharf ab, legt zwei Röhrchen in je ein Probierröhrchen mit ein paar Kubikzentimeter saurer Pepsinlösung hinein, läßt bei Körpertemperatur verdauen und mißt nach einiger Zeit, gewöhnlich 10 Stunden, die lineare Größe der verdauten Schicht des Eiweißes in den verschiedenen Proben, wobei zu beachten ist, daß die Länge der an jedem Ende verdauten Schicht nie mehr als 3–4 mm betragen darf. Die Pepsinmengen in den zu vergleichenden Proben verhalten sich wie die Quadrate der Millimeter-Eiweißsäule, die in gleicher Zeit in den Proben gelöst wurden. Waren z. B. in der einen 2 mm und in der anderen 3 mm Eiweiß gelöst, so verhielten sich die Pepsinmengen wie 4:9 (vgl. S. 45). Wenn es um ausgeleerten Mageninhalt sich handelt, welcher reich an Stoffen sein kann, die störend auf die Pepsinverdauung einwirken, so muß die Flüssigkeit erst mit Verdauungssalzsäure passend verdünnt werden (NIERENSTEIN und SCHIFF)².

Gegen dieses sehr viel angewandte Verfahren sind jedoch von mehreren Seiten Einwände erhoben worden und es ist in der Tat sehr unsicher. HUPPERT und E. SCHÜTZ messen die relativen Pepsinmengen aus den unter bestimmten Verhältnissen gebildeten Mengen sekundärer Albumosen, letztere mit dem Polariskope bestimmt. J. SCHÜTZ bestimmt den Gesamtalbumosenstickstoff, und SPRIGGS³ hat in der Änderung der Viskosität ein Maß der Pepsinmenge zu finden versucht.

VOLHARD und LÖHLEIN⁴ benutzen zur Pepsinbestimmung eine saure Kaseinlösung und bestimmen nach Fällung mit Natriumsulfat den Säuregrad in dem Filtrate sowohl der ursprünglichen Kontrolllösung wie der verdauten Proben. Das Kasein wird von dem Sulfate als Säureverbindung ausgefällt und das von dem Niederschlage getrennte Filtrat enthält also weniger Säure als die ursprüngliche Lösung. In dem Maße, als die Verdauung weiter fortschreitet, wird weniger Substanz von dem Sulfate ausgefällt, und der Säuregrad des salzhaltigen Filtrates wird dementsprechend höher. Der Aziditätszuwachs in den verschiedenen Proben verhält sich innerhalb gewisser Grenzen wie die Quadratwurzeln aus den Fermentmengen.

M. JACOBY hat eine Methode angegeben, welche darauf basiert, daß eine trübe Rizinlösung durch Pepsinsalzsäure aufgehellt wird, und zwar verschieden rasch bei verschiedenen Pepsinmengen. Diese Methode, welche einer fortgesetzten Prüfung wert ist, scheint eine empfindliche und gute zu sein. Dasselbe gilt auch, wie es scheint, von der folgenden Methode von FULD und LEVISON⁵, welche darauf basiert, daß das Edestan, nicht aber die aus demselben gebildeten Albumosen aus saurer Lösung von Kochsalz gefällt wird. Man bereitet

¹ GRÜTZNER, PFLÜGERS Arch. 8 u. 106. Vgl. auch A. KORN, Über Methoden Pepsin quantitativ zu bestimmen. Inaug.-Dissert. Tübingen 1902. ² METT bei PAWLOW l. c., S. 31; NIERENSTEIN und SCHIFF, Berl. klin. Wochenschr. 40; JASTROWITZ, Bioch. Zeitschr. 2. ³HUPPERT und SCHÜTZ, PFLÜGERS Arch. 80; J. SCHÜTZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 30; SPRIGGS ebenda 35. ⁴ HOFMEISTERS Beiträge 7. ⁵ Bioch. Zeitschr. 1; FULD und LEVISON ebenda 6.

eine Lösung von 1‰ Edestin in Salzsäure ($\frac{3}{10}$ normal.), wobei das Edestin in Edestan übergeht. Die Wirksamkeit eines Magensaftes (oder einer Pepsin-Salzsäurelösung) wird nun in der Weise geprüft, daß man denselben in fallenden Mengen in einer Reihe von Proben auf eine gleiche Menge der Edestanlösung, z. B. 2 ccm, einwirken läßt und das Minimum an Saft ermittelt, welches erforderlich ist, um binnen einer halben Stunde bei Zimmertemperatur die Lösung so weit zu verdauen, daß bei Zusatz von festem NaCl nach Umschütteln keine Ausfällung mehr stattfindet. O. Gross¹ hat eine ziemlich nahestehende Methode mit Anwendung von einer sauren Kaseinlösung und Natriumazetatlösung als Fällungsmittel ausgearbeitet.

Auf die Geschwindigkeit der Pepsinverdauung wirken mehrere Umstände ein. In erster Linie ist hierbei die Konzentration der H-Ionen (C_H) von Bedeutung. (Anstatt C_H wird sehr oft die Zahl p_H (S. 58) angegeben, da $C_H = 10^{-p_H}$.) Außerdem ist aber auch die Natur und der physikalische Zustand des Substrates von Bedeutung. Wenn es um ein ungelöstes Substrat sich handelt, nimmt im allgemeinen die Einwirkung des Pepsins mit dem Quellungsgrad des Substrates zu. Mit Karminfibrin als Substrat fand W. E. RINGER die maximale Quellung und das Wirkungsoptimum bei etwa demselben p_H für eine gegebene Säure. Verschiedene Säuren ergaben aber für diesen Punkt verschiedene p_H -Werte, wie folgende Zahlen für p_H bei der maximalen Wirkung zeigen. Salzsäure 2,23, Oxalsäure 2,24, Milchsäure 2,42, Phosphorsäure 2,04, Schwefelsäure 3,16, Essigsäure 2,81, Zitronensäure 2,36². Mit Azidalbuminat als Substrat fand SÖRENSEN für p_H bei der optimalen Pepsinwirkung die Ziffer 1,63³; MICHAELIS und Mitarbeiter erhielten mit Kasein die Ziffer 1,77 und mit Edestin die Zahl 1,4, und zwar im letzteren Falle mit verschiedenen Säuren⁴. Die Ziffer $p_H = 1,63$ entspricht einem Gehalte an HCl von 0,84‰⁵.

Daß bei RINGERS Versuchen mit verschiedenen Säuren das optimale C_H verschieden gefunden wurde, liegt nach RINGER an dem durch die negativen Ionen der Säuren ausgeübten Einfluß auf die Quellung des Fibrins. Eine ähnliche Einwirkung wird auch von Salzen ausgeübt, und zwar durch deren Anionen, welche nach RINGER in dem Maße die Pepsindigestion hindern, in welchem sie der Quellung entgegenwirken. Die Reihenfolge der Salze nach ihrer zunehmenden Hemmung auf die Pepsinwirkung ist Zitrat < Azetat < Chlorid < Chlorat < Nitrat < Rhodanat < Sulfat. Die optimale Azidität für menschliches Pepsin liegt nach J. CHRISTIANSEN niedriger als die für Hundepepsin⁶.

Über die Abhängigkeit des Umsatzes von der Enzymmenge und der Zeit der Verdauung siehe S. 44.

Anhäufung von Verdauungsprodukten wirkt auf die Verdauung verlangsamernd ein (vgl. S. 51 u. 52), während dagegen nach CHITTENDEN und AMERMAN⁷ das Wegdialysieren der Verdauungsprodukte keinen wesentlichen Einfluß auf die Relation zwischen den gebildeten Albumosen und Peptonen hat. Bei niedriger Temperatur wirkt das Pepsin langsamer als bei höherer. Selbst bei nahe 0° C ist es indessen noch wirksam; mit steigender Temperatur wächst dagegen die Geschwindigkeit der Verdauung und sie ist bei etwa 40° am größten.

Alkohol stört in größerer Menge (10% und darüber) die Verdauung, während kleine Mengen davon fast indifferent sich verhalten.

Die Produkte der Eiweißverdauung mittelst Pepsin und Säure. Bei der Verdauung von Nukleoproteiden oder Nukleoalbuminen bleibt regelmäßig ein ungelöster Rest von Nuklein bzw. Pseudonuklein zurück, wenn auch unter Umständen eine vollständige Lösung stattfinden kann. Der Faserstoff gibt ebenfalls einen ungelösten Rest, welcher wenigstens zum wesentlichen Teil aus

¹ Berl. klin. Wochenschr. 45. ² Kolloid-Zeitschr. 19, 253 (1916). ³ Bioch. Zeitschr. 21, 295 (1909). ⁴ Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 8, 2 (1910); Bioch. Zeitschr. 65, 1 (1914). ⁵ Bei solchen Berechnungen hat man zu berücksichtigen, daß $C_H = 10^{-p_H}$ oder in diesem Falle $C_H = 10^{-1,63}$, $\log C_H = -1,63$, $C_H = 0,023$ normal oder als Salzsäure berechnet $0,023 \times 36,5 = 0,84\%$, unter der Voraussetzung, daß die Säure vollständig dissoziiert ist, was nicht ganz zutrifft. ⁶ Bioch. Zeitschr. 46, 257 (1912). ⁷ Journ. of Physiol. 14.

Nuklein besteht, welches von in den Blutgerinnseln eingeschlossenen Formelementen herrührt. Bei der Verdauung der Eiweißkörper können auch den Azidalbuminaten ähnliche Substanzen entstehen. Nach Abscheidung dieser Stoffe enthält die im Sieden neutralisierte, heiß filtrierte Flüssigkeit als Hauptbestandteile Albumosen und Peptone in älterem Sinne, wogegen das sog. echte Pepton KÜHNES und andere Spaltungsprodukte erst bei mehr anhaltender und intensiver Verdauung erhalten werden. Auch das Verhältnis zwischen den verschiedenen Albumosen wechselt sehr in verschiedenen Fällen und bei der Verdauung verschiedener Eiweißstoffe. So erhält man z. B. eine größere Menge von primären Albumosen aus dem Fibrin als aus hartgesottenem Hühnereiweiß oder aus dem Eiweiß des Fleisches, und überhaupt liefern nach den Untersuchungen von KLUG¹ verschiedene Eiweißstoffe bei der Pepsinverdauung ungleiche Mengen der verschiedenen Verdauungsprodukte. Bei der Verdauung von ungekochtem Fibrin kann als Zwischenprodukt in einem früheren Stadium ein bei + 55° C koagulierendes Globulin erhalten werden (HASEBROEK)². Bezüglich der verschiedenen Albumosen und Peptone, welche bei der Pepsinverdauung entstehen sollen, wird auf das oben (Kapitel 2) Gesagte hingewiesen.

Wirkung der Pepsinchlorwasserstoffsäure auf andere Stoffe. Die leimgebende Substanz des Bindegewebes, des Knorpels und der Knochen, aus welcher letzteren die Säure allein nur die anorganischen Substanzen herauslöst, wird von dem Magensaft verdaut und in Leim übergeführt. Dieser letztere wird dann weiter umgewandelt, so daß er die Fähigkeit zu gelatinieren einbüßt und in Gelatosen und Peptone (S. 93) umgesetzt wird. Echtes Muzin (aus der Submaxillardrüse) wird vom Magensaft gelöst und es liefert dabei teils peptonähnliche Substanzen und teils, wie nach dem Sieden mit einer Mineralsäure, reduzierende Substanz. Mukoide aus Sehnen, Knorpel und Knochen lösen sich nach POSNER und GIES³ in Pepsinchlorwasserstoffsäure mit Hinterlassung eines Rückstandes, welcher etwa 10% des Ausgangsmaterials beträgt. Elastin wird langsam gelöst und liefert dabei die oben (S. 91) genannten Substanzen. Die Keratingebilde sind unlöslich. Das Nuklein ist schwer löslich, und die Zellkerne bleiben deshalb auch zum größten Teil im Magensaft ungelöst. Nach LONDON und seinen Mitarbeitern werden auch die Nukleinsäuren im Magen nicht angegriffen⁴. Die tierische Zellmembran wird in dem Maße, wie sie dem Elastin näher steht, leichter, und in dem Maße, wie sie dem Keratin näher verwandt ist, schwieriger gelöst. Die Membran der Pflanzenzellen wird dagegen nicht gelöst. Das Oxyhämoglobin wird in Hämatin und Eiweiß zerlegt, welches letzteres dann weiter verdaut wird. Das Blut wird infolge hiervon in dem Magen in eine schwarzbraune Masse umgewandelt. Auf Fett wirkt die Pepsinsalzsäure nicht, dagegen wirkt sie auf das Fettgewebe, indem sie die Zellmembranen auflöst, so daß das Fett frei wird. Der Magensaft ist ohne Wirkung auf die Stärke und die einfachen Zuckerarten. Über die Fähigkeit des Magensaftes, den Rohrzucker zu invertieren, lauten die Angaben etwas verschieden; die invertierende Wirkung dürfte bei hinreichendem Säuregrade durch die Säure allein zustande kommen können.

Als Labenzyme oder Chymosine bezeichnet man Enzyme, welche besonders dadurch charakterisiert sind, daß dieselben Milch oder kalkhaltige Kaseinlösungen bei neutraler, sehr schwach alkalischer oder sehr schwach saurer Reaktion zur Gerinnung bringen. In der neutralen wässrigen Infusion des Labmagens vom Kalbe und Schafe findet man regelmäßig Chymosin, namentlich in einer Infusion auf dem Fundusteile. Bei anderen Säugetieren und bei Vögeln findet sich selten und bei Fischen fast nie ein Labenzym in der neutralen Infusion.

¹ PFLÜGERS Arch. 65. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 11. ³ Amer. Journ. of Physiol. 11. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 70, 10 (1910); 72, 459 (1911).

Dagegen findet man bei ihnen wie bei Menschen und höheren Tieren überhaupt eine labbildende Substanz, ein Labzymogen, aus welchem das Lab durch Einwirkung einer Säure entsteht (HAMMARSTEN). HEDIN erhielt durch Behandlung einer neutralen Infusion der Mägen verschiedener Tierarten mit schwachem Ammoniak und Neutralisieren eine hemmende Lösung, welche nur oder vorzugsweise die Wirkung des arteigenen Labenzymos hemmte und durch Säure unter Freiwerden von Lab zerlegt wurde. Deshalb betrachtet HEDIN das Labzymogen als eine Verbindung zwischen Lab und einer hemmenden Substanz, in welcher Verbindung der Hemmungskörper durch Behandlung mit Säure zerlegt wird; infolgedessen erscheint das Lab in aktiver Form.

Nach BANG unterscheidet sich das Lab des Menschen- und Schweinemagens insofern von dem Kalbslab, als ersteres gegen Säuren viel widerstandsfähiger, durch Alkali leichter zerstört und in seiner Wirkung durch Chlorkalzium ungemein stärker begünstigt wird als das Kalbslab¹. Wirksames Lab findet sich in dem Magensaft des Menschen unter physiologischen Verhältnissen, kann aber unter besonderen pathologischen Zuständen darin fehlen². Nach den Erfahrungen von HAMMARSTEN ist Lab von Hecht und von Hund von dem Kalbslab verschieden, und HEDIN³ findet in der artspezifischen Hemmung der Labwirkung durch ammoniakbehandeltes Zymogen sowie durch Immuserum einen Beweis für die Ansicht, daß überhaupt die Labenzyme verschiedener Tierarten voneinander mehr oder weniger sich unterscheiden. Über die Hemmung siehe ferner S. 49 ff.

Wie Lab wirkende Enzyme sind übrigens auch im Blut und mehreren Organen höherer Tiere wie auch bei Evertebraten gefunden worden. Ähnliche Enzyme kommen auch im Pflanzenreiche sehr verbreitet vor und zahlreiche Mikroorganismen haben die Fähigkeit Labenzyme zu produzieren.

Das S. 44 erwähnte Gesetz, nach welchem die Gerinnungszeit der angewandten Enzymmenge umgekehrt proportional sich verhält, ist für Kalbslab (namentlich FULD)⁴ und für Schafslab (HEDIN)⁵ in Geltung. Übrige darauf hin untersuchte Labenzyme gehorchen nicht diesem Gesetze bei 37⁰, was nach VAN DAM bei dem Schweinenzym durch dessen geringe Widerstandsfähigkeit gegen das Alkali der Milch bedingt sein soll⁶.

Das Lab ist ebensowenig wie andere Enzyme mit Sicherheit in reinem Zustande dargestellt worden. Das reinste, bisher dargestellte Labenzym gab nicht die gewöhnlichen Eiweißreaktionen. Beim Erhitzen ihrer Lösungen werden die Labenzyme, je nach der Dauer der Erhitzung und der Konzentration, mehr oder weniger rasch zerstört.

Nach Untersuchungen HAMMARSTENS ist das Kalbslab ein proteolytisches Enzym, das Kasein, Legumin und Muskelsyntonin unter Bildung von Albumosen aufspaltet und zwar geschieht dies bei einer sehr schwach sauren Reaktion, welche die Wirkung des Pepsins noch nicht ermöglicht. Es ist ihm nämlich gelungen, Enzymlösungen herzustellen, welche zwar beide Enzyme enthielten, aber mit welchen bei sehr schwach saurer Reaktion die Bildung von Albumosen der Labmenge (bestimmt durch die Einwirkung auf Milch) parallel ging, während bei stärker saurer Reaktion die gebildeten Albumosen in derselben Weise wie

¹ Deutsch. med. Wochenschr. 1899 und PFLÜGERS Arch. 79. ² SCHUMBURG, VIRCHOWS Arch. 97. Vgl. ferner hinsichtlich der Literatur: SZYDLOWSKI, Beitrag zur Kenntnis des Labenzymos nach Beobachtungen an Säuglingen. Jahrb. f. Kinderheilk., N. F. 34; ferner LÖRCHER, PFLÜGERS Arch. 69, wo man auch die einschlägige Literatur findet. Eine vorzügliche Zusammenstellung der Literatur über das Labenzym und seine Wirkung findet man bei F. FULD, Ergebn. d. Physiol. 1, Abt. 1, S. 468. ³ HAMMARSTEN, Upsala Läkaref. förh. 8, 78 (1872); Zeitschr. f. physiol. Chem. 56, 18 (1908); 68, 119 (1910); HEDIN ebenda 72, 187; 74, 242; 76, 355 (1911); 77, 229 (1912). ⁴ HOFMEISTERS Beitr. 2. ⁵ Nicht veröffentlichte Untersuchungen. ⁶ Zeitschr. f. physiol. Chem. 64, 316 (1910).

die auf anderem Wege bestimmten Pepsinmengen variierten¹. Die Gerinnung der Milch unter dem Einfluß von Lab wäre also als eine Aufspaltung des Kaseins zu betrachten, wobei ein Spaltungsprodukt, das Parakasein oder der Käse durch die in der Milch aufgelösten Ca-Salze sofort ausgefällt wird (siehe Kapitel 14).

Die eben erwähnten Versuche von HAMMARSTEN sind zugleich die beste Stütze für die Ansicht, daß das Kalbslab und das Pepsin verschiedene Enzyme sind. Nach der Meinung PAWLOWS und seiner Schule, deren Untersuchungen stets mit Mägen vom Schwein oder Hund ausgeführt wurden, würden nämlich die beiden Enzyme identisch sein². Für eine solche Ansicht spricht das in der Tier- und Pflanzenwelt weit verbreitete, gleichzeitige Vorkommen von proteolytisch und labend wirkenden Enzymen und ferner die wiederholt beobachtete Parallelität der Pepsin- und Labwirkung. Die Existenz einer solchen Parallelität, welche stets bei ziemlich stark saurer Reaktion observiert wurde, wird von HAMMARSTEN bezüglich des Kalbsmagens unterschieden bestritten.

Nach den letzten Untersuchungen von HAMMARSTEN kommen im Kalbsmagen zwei proteolytische Enzyme vor, nämlich das Pepsin, welches unter geeigneten Verhältnissen auch milchkoagulierend wirken kann, und das eigentliche Labenzym. Diese zwei Enzyme unterscheiden sich voneinander unter anderem dadurch, daß das Lab viel widerstandsfähiger gegen Alkali, aber weniger widerstandsfähig gegen Säure als das Pepsin ist.

Ebenso finden sich zwei verschiedene Enzyme im Magen von anderen neugeborenen Pflanzenfressern wie Schaf und Ziege. Mit zunehmendem Alter des Tieres tritt das Lab zurück und verschwindet schließlich vollständig, was besonders aus Versuchen von RAKOCZY hervorgeht. Im Magen von Schwein, Hund und Menschen findet sich dagegen auch nach HAMMARSTEN nur ein Enzym, das sowohl die Milchkoagulation wie die Eiweißverdauung herbeiführt, da diese beide Wirkungen stets miteinander parallel gehen³.

Über die Bildung von Plastein unter dem Einfluß von Lablösungen und anderen Enzymlösungen siehe Kapitel 1 und 2.

Magenlipase (Magensteapsin). F. VOLHARD hat die Entdeckung gemacht, daß der Magensaft einer Fettspaltung fähig ist, wenn nur das Fett in feiner Emulsion wie in Eigelb, Milch oder Rahm sich vorfindet. Nach M. HULL und R. W. KEETON ist dieselbe gegen Säure ziemlich empfindlich und wird deshalb bei Hunden mit Magenfistel am besten im säurefreien Hungersaft erhalten. Der Umfang der Fettspaltung im Magen dürfte nicht hoch zu schätzen sein.

Nach WILLSTÄTTER und F. MEMMEN kommt die mit Glycerin, mit Wasser oder mit verdünntem Ammoniak erhaltene Rohlipase des Schweinemagens im Kardianteile der Magenschleimhaut in größerer Menge als in anderen Teilen der Magenschleimhaut vor. Diese Rohlipase wird in ihrer Wirkung durch Begleitstoffe (besonders Eiweiß) stark beeinträchtigt. Gewisse Stoffe wie glykocholsaures oder ölsaures Natrium aktivieren die Rohlipase. Oleat wirkt stärker und hat den Vorzug, kombiniert mit Eiweiß die Enzymwirkung noch bedeutender zu steigern und von zufälligen Begleitstoffen unabhängig zu machen. DAVIDSOHN fand die günstigste Wirkung der Rohlipase von erwachsenen Menschen und von Säuglingen bei $pH = 4-5$. WILLSTÄTTER und MEMMEN konnten die Rohlipase des Schweinemagens durch Adsorption mit Tonerde und Elution mit glyzerinhaltigem ammoniakalischem Phosphat von einem Begleitstoff befreien, der bei alkalischer Reaktion hemmend gewirkt hatte. Nach dieser Reinigung wirkt das Enzym am besten bei alkalischer

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. **102**, 33, 105 (1918). ² Die Literatur über diesen Gegenstand findet man bei HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **56**, 18 (1909). ³ HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **121**, 240, 261 (1922); **130**, 55 (1923). RAKOCZY ebenda **68**, 421 (1910); **73**, 453 (1911); **84**, 329 (1913).

Reaktion; das Wirkungsverhältnis zwischen $p_H = 8,6$ und $4,7$ betrug ungefähr 20 wie bei der Pankreaslipase. „Für die Annahme der Verschiedenheit von Magenslipase und Pankreaslipase der untersuchten Tierart ist keine Stütze geblieben¹.“ Diese Beobachtung ist auch aus dem Grunde sehr bemerkenswert, weil sie zeigt, daß Begleitstoffe unter Umständen auch auf die für die Enzymwirkung günstigste H-Ionenkonzentration einwirken können.

Die Frage, ob bei der Bildung der freien Salzsäure hauptsächlich die Belegzellen oder die Hauptzellen oder beide beteiligt sind, ist strittig². Dagegen kann aber kein Zweifel darüber bestehen, daß die Salzsäure des Magensaftes von den Chloriden des Blutes abstammt, denn es findet bekanntlich eine Absonderung von ganz typischem Magensaft auch im Magen des nüchternen oder des bis zu einer gewissen Zeit hungernden Tieres statt. Da die Chloride des Blutes in letzter Hand aus der Nahrung stammen, ist es leicht verständlich, daß, wie CAHN³ gezeigt hat, nach hinreichend anhaltendem Kochsalzhunger das aus dem Magen gewonnene Sekret (beim Hunde) zwar Pepsin, aber keine freie Salzsäure enthält. Nach Verabreichung von löslichen Chloriden wird ein von Salzsäure sauer reagierender Saft wieder abgesondert. Die Verhältnisse sind jedoch nicht so einfach, daß im ersten Falle nur der Gehalt an Chlorwasserstoffsäure abnehmen würde, denn es nimmt nach WOHLGEMUTH und nach KUDO auch die Menge des Saftes hierbei stark ab, und nach Zufuhr von NaCl steigt auch die abgesonderte Menge sofort. Nach PUGLIESE⁴ hat der Magensaft des Hundes im Hunger, von einem gewissen Zeitpunkte ab, neutrale Reaktion, und Zufuhr von NaCl ändert nun seine Beschaffenheit nicht. Voraussetzung für die Absonderung von freier Salzsäure ist nun nach ihm, daß den Drüsenzellen, welche die Chloride zersetzen, eine genügende Quantität Eiweiß zur Verfügung steht. Nach Einführung von Alkalijodiden oder Bromiden kann übrigens, wie KÜLZ, NENCKI und SCHOUWOW-SIMANOWSKI⁵ gezeigt haben, die Salzsäure des Magensaftes durch HBr und in geringerem Grade auch durch HJ ersetzt werden. Die Absonderung der freien Salzsäure aus dem alkalischen Blute hat man auf verschiedene Wege zu erklären versucht, bis jetzt hat man aber keine befriedigende Theorie aufstellen können⁶.

Bezüglich der Absonderung von Pepsin ist daran zu erinnern, daß das letztere nicht als solches fertig produziert wird, sondern aus einer Vorstufe, einem „Pepsinogen“ oder „Propepsin“ hervorgeht. Es ist nämlich LANGLEY⁷ gelungen, das Vorkommen einer solchen Substanz in der Schleimhaut sicher zu zeigen. Diese Substanz, das Propepsin, zeigte eine verhältnismäßig große Resistenz gegen verdünnte Alkalien (eine Sodalösung von 5⁰/₁₀₀), durch welche das Pepsin dagegen leicht zerstört wird (LANGLEY). Umgekehrt widersteht das Pepsin leicht der Einwirkung von Kohlensäure, welche das Propepsin leichter zerstört.

Die Frage, in welchen Zellen das Propepsin gebildet wird, ist während mehrerer Jahre vielfach diskutiert worden. Während man in älterer Zeit allgemein die Belegzellen als Pepsinzellen betrachte, hat man später allgemein, hauptsächlich auf den Untersuchungen von HEIDENHAIN und seinen Schülern,

¹ WILLSTÄTTER und MEMMEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 129, 1; 133, 247 (1923); DAVIDSON, Bioch. Zeitschr. 49, 249 (1913). ² Vgl. HEIDENHAIN, PFLÜGERS Arch. 18 u. 19 und HERMANN'S Handb. 5, T. 1, Absonderungsvorgänge; KLEMENSIEWICZ, Wien. Sitz.-Ber. 71; FRÄNKEL, PFLÜGERS Arch. 48 u. 50; CONTEJEAN l. c. Chapitre 2; KRANENBURG, Archives Teyler Ser. II. Haarlem 1901 und MOSSE, Zentralbl. f. Physiol. 17, 217; FITZGERALD, Proc. roy. soc. B 82, 83; LÓPEZ-SUÁREZ, Bioch. Zeitschr. 46, 490 (1912). ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 10. ⁴ WOHLGEMUTH, Arbeiten aus d. pathol. Institut, Berlin. Festschr. 1906 (Hirschwald); KUDO, Bioch. Zeitschr. 16, 217 (1909); PUGLIESE, MALY'S Jahresb. 36, 394. ⁵ KÜLZ, Zeitschr. f. Biol. 23; NENCKI und SCHOUWOW, Arch. d. scienc. biol. de St. Petersburg 3. ⁶ KOEPPE, PFLÜGERS Arch. 62; BENRATH und SACHS ebenda 109; MALY, vgl. v. BUNGE, Lehrb. d. physiol. u. pathol. Chem. 4. Aufl., Leipzig 1898; SCHWARZ, HOFMEISTERS Beiträge 5. ⁷ SCHIFF, Leçons sur la physiol. de la digestion 1867, 2, Leçons 25—27; LANGLEY und EDKINS, Journ. of Physiol. 7.

von LANGLEY u. a. sich stützend, die Pepsinbildung in die Hauptzellen verlegen wollen¹.

Das Pylorussekret. Denjenigen Teil der Pylorusgegend des Hundemagens, welcher keine Fundusdrüsen enthält, hat KLEMENSIEWICZ reseziert, am einen Ende blindsackförmig zusammengenäht und mit dem anderen Ende in die Bauchwunde eingenäht. Aus der so angebrachten Pylorusfistel konnte das Pylorussekret lebender Tiere gewonnen werden, und später hat man auch in anderer Weise aus Pylorusfisteln das Sekret erhalten. Dieses Sekret ist alkalisch, dickflüssig, fast wie eine dünne Gallerte, reich an Muzin, mit einem spez. Gewichte von 1,009—1,010 und einem Gehalte von 16,5—20,5⁰/₁₀₀ festen Stoffen. Es enthält regelmäßig, was auch HEIDENHAIN durch Beobachtungen an permanenten Pylorusfisteln konstatiert hatte, Pepsin, bisweilen in nicht unbedeutender Menge. CONTEJEAN hatte allerdings gefunden, daß das Pylorussekret sowohl Säure wie Pepsin enthält, und er erklärte die von HEIDENHAIN und KLEMENSIEWICZ beobachtete alkalische Reaktion durch eine infolge des operativen Eingriffes krankhaft veränderte Sekretion; die Angaben von HEIDENHAIN und KLEMENSIEWICZ sind dann aber von AKERMAN, KRESTEFF, SCHEMIKINE² u. a. bestätigt worden.

Der Chymus und die Verdauung im Magen. Durch die chemische Reizung, welche die Speisen ausüben, sondert die Schleimhaut fortwährend Magensaft ab, welcher mit den verschluckten Speisen allmählich sich mischt und dieselben auch mehr oder weniger stark verdaut. Der im Magen während der Verdauung sich vorfindende, breiige oder dickliche Inhalt, welchen man Chymus nennt, ist jedoch nicht ein homogenes Gemenge der Ingesta miteinander und mit den verschiedenen Verdauungssäften, Magensaft, Speichel und Magenschleim, sondern die Verhältnisse scheinen mehr kompliziert zu sein.

Aus den Untersuchungen von verschiedenen Forschern³ über die Bewegungen des Magens geht hervor, daß dieses Organ bei Fleischfressern und auch beim Menschen aus zwei physiologisch differenten Teilen, dem Pylorus- und dem Fundusteile besteht. Der große Fundusteil, welcher wesentlich als ein Reservoir dient, kann durch zeitweise auftretende Kontraktion der wie ein Sphinkter wirkenden Muskulatur zwischen ihm und dem Pylorusteile von dem letzteren abgesperrt werden, nach einigen Forschern so vollständig, daß während dieser Kontraktion fast gar nichts von dem Fundus- in den Pylorusteil hinübergehen kann. Im Gegensatz zum Fundusteile ist der Pylorusteil der Sitz sehr kräftiger Kontraktionen, durch welche sein Inhalt innig mit Magensaft gemischt und auch durch den Pförtner in den Darm hineingetrieben wird.

Der Inhalt des Pylorusteils reagiert sauer und hier findet eine kräftige Pepsinverdauung in dem mit Magensaft durchgemischten Inhalte statt. Der Inhalt des Fundusteiles zeigt dagegen ein anderes Verhalten, indem nämlich, wie ELLENBERGER als erster gezeigt hat, eine besondere Schichtung oder Lagerung der verschiedenen festen Nahrung dort stattfindet. Durch sehr interessante und lehrreiche Untersuchungen an verschiedenen Tieren (Fröschen, Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen und Hunden) hat GRÜTZNER⁴ später gezeigt, daß, wenn man den Tieren verschiedenfarbiges festes Futter verabreicht und den nach einiger Zeit herausgeschnittenen Magen mit dem Inhalte durchfrieren läßt, die

¹ Vgl. Fußnote 2, S. 373. ² HEIDENHAIN und KLEMENSIEWICZ l. c.; CONTEJEAN l. c. Chapitre 2 und Skand. Arch. f. Physiol. 6; AKERMAN ebenda 5; KRESTEFF, MALYS Jahreshb. 30; SCHEMIKINE, Arch. d. scienc. biol. de St. Petersbourg 10. ³ HOFMEISTER und SCHÜTZ, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 20; MORITZ, Zeitschr. f. Biol. 32; CANNON, Amer. Journ. of Physiol. 1; SCHEMIKINE l. c.; CATHCART, Journ. of Physiol. 42, 63 (1911). ⁴ Vgl. ELLENBERGER, PFLÜGERS Arch. 114 und SCHEUNERT ebenda 144, 169; GRÜTZNER ebenda 106.

Gefrierschnitte eine gesetzmäßige Schichtung des Mageninhaltes zeigen. Diese Schichtung ist derart, daß die zuerst eingenommene Nahrung in direkter Berührung mit der Schleimhaut sich befindet, während die später aufgenommene in der ersteren eingeschlossen ist und vor der Berührung mit der Magenwand geschützt wird. Der leere Magen, dessen Wände sich berühren, wird nämlich so aufgefüllt, daß im allgemeinen die später aufgenommenen Nahrungsmittel in die Mitte der alten gelangen oder dieselben vor sich schieben. Die besprochenen Ergebnisse über die Schichtung der Nahrung im Magen sind neuerdings von A. SCHEUNERT und F. KIOK bei Versuchen mit Schweinen und von ABDERHALDEN und WERTHEIMER bei Versuchen mit Meerschweinchen erhärtet worden¹.

Dieser Anordnung zufolge unterliegen die Nahrungsmittel nur der Schleimhautoberfläche entlang dem Prozeß der peptischen Verdauung, und es sind also in erster Linie diese oberflächlich gelegenen, mit Pepsin beladenen und mit Magensaft gemengten Partien der Ingesta, welche dem Pylorusteile zugeschoben, dort gemischt und weiter verdaut und schließlich in den Darm befördert werden. Der Fundusteil ist also unter diesen Verhältnissen weniger ein Verdauungs- als ein Auffüllungsorgan, und im Innern desselben können die Speisen stundenlang verweilen, ohne auch mit einer Spur Magensaft in Berührung zu kommen.

Der Umstand, daß nur die an der Schleimhaut liegenden Teile der Ingesta mit dem Magensaft sich mischen, während die Masse im Inneren nicht sauer reagiert, ist von besonderer Wichtigkeit für die Verdauung der Amylazeen im Magen. Hierdurch wird es nämlich verständlich, wie die Speicheldiastase, trotz ihrer Empfindlichkeit gegen Säuren, ihre Wirkung lange Zeit im Mageninhalte entfalten kann. Daß dem so ist, hatten schon ELLENBERGER und HOFMEISTER gefunden und dasselbe haben dann auch CANNON und DAY² durch besondere Tierversuche gezeigt. Das Vorkommen von Zucker und Dextrin im Mageninhalte von Menschen ist auch wiederholt konstatiert worden. Bei den reinen Fleischfressern, deren Speichel keine oder fast keine diastatische Wirkung zeigt, hat man jedenfalls keine ausgiebigere Stärkeverdauung im Magen zu erwarten. Anders liegen die Verhältnisse bei den Pflanzenfressern, deren bei verschiedenen Gattungen verschieden angeordnete Mägen eine reichliche Stärkeverdauung gestatten.

Der im Pylorusteile verarbeitete Mageninhalt wird durch die Pylorusöffnung schußweise in den Darm entleert. Diese Entleerungen sind flüssig; daß aber dabei auch kleine Stückchen fester Nahrung mit austreten, ist leicht verständlich und auch wiederholt beobachtet worden. Dünnflüssige oder wenig feste Nahrung verläßt den Magen früher als das feste Futter, und es ist also ohne weiteres einleuchtend, daß die Zeit, innerhalb welcher der Magen seines Inhaltes sich entbürdet, wesentlich von der gröberen oder feineren Zerteilung der Nahrung abhängen muß. Sie hängt aber auch wesentlich von dem, reflektorisch von dem Magen und dem Darne aus bewirkten Öffnen, resp. Schließen des Pylorus ab, welches seinerseits von der Menge und Beschaffenheit der Nahrung, dem Fettgehalte und Säuregrade des Magen- und Darminhaltes abhängig ist. Die Ausleerung von Nahrung in den Dünndarm hat nämlich, wie PAWLOW gezeigt, durch Chemoreflex eine Schließung des Pylorus zur Folge, wobei namentlich die Salzsäure und das Fett wirksam sind, und es findet also in dieser Hinsicht eine Wechselwirkung zwischen Magen und Duodenum statt.

Diese Wechselwirkung soll nach CANNON³ der Art sein, daß es die Säure in dem Pylorusteile ist, welche erschlaffend auf den Sphinkter wirkt und den Austritt von flüssigem Chymus infolge der Kontraktionen der Magenmuskulatur

¹ PFLÜGERS Arch. 193, 16 (1921); 194, 168 (1922). ² ELLENBERGER und HOFMEISTER, MALYS Jahrb. 15 u. 16; CANNON und DAY, Amer. Journ. of Physiol. 9. ³ Amer. Journ. of Physiol. 20.

ermöglicht. Im Darne wirkt dagegen die Säure umgekehrt reizend auf den Sphinkter und bewirkt die Kontraktion desselben. Sobald die Säure durch die alkalischen Säfte im Darne neutralisiert worden ist, hört die Sphinkterkontraktion auf, und die Ausleerung einer neuen Portion Chymus kann stattfinden. Verhindert man den Zufluß von Galle und Pankreassaft und verzögert dadurch die Neutralisation des in den Darm übergetretenen, sauren Mageninhaltes, so entleert auch der Magen weniger oft seinen Inhalt. Die Dauer der Magenverdauung muß also unter verschiedenen Verhältnissen eine sehr verschiedene sein können, und die Angaben hierüber sind dementsprechend sehr wechselnd. In seinen zahlreichen Beobachtungen an dem kanadischen Jäger St. Martin fand BEAUMONT¹, daß der Magen im allgemeinen, je nach der verschiedenen Beschaffenheit der Nahrung, $1\frac{1}{2}$ — $5\frac{1}{2}$ Stunden nach der Mahlzeit leer geworden war.

Auf die Geschwindigkeit, mit welcher verschiedene Nahrungsmittel den Magen verlassen, übt auch deren Verdaulichkeit einen wichtigen Einfluß aus. Mit Rücksicht auf eine ungleiche Verdaulichkeit im Magen muß man jedoch einen Unterschied machen zwischen der Geschwindigkeit, mit welcher die Nahrungsstoffe einerseits chemisch umgewandelt werden und andererseits den Magen verlassen und in den Darm übergehen. Dieser Unterschied ist besonders von praktischem Gesichtspunkte aus von Bedeutung, und es liegt auf der Hand, daß für die letztere Art von Verdaulichkeit, also die Geschwindigkeit, mit welcher die Nahrung den Magen verläßt, mehrere Umstände, wie die Art und Zerteilung der Nahrung, ihre Einwirkung auf die Magensaftabsonderung, auf den Pylorusreflex usw. von großer Bedeutung sind.

Wie sehr die Beschaffenheit der Nahrung und andere Faktoren auf die Verdauung im Magen überhaupt einwirken können, geht sehr schlagend aus den Beobachtungen von W. BOLDYREFF u. a.² über die Wirkung von Fett, Fettsäuren und nicht zu schwacher Salzsäure (stärker als 0,2%) hervor. Abgesehen von der herabsetzenden Wirkung des Fettes auf Menge und Verdauungskraft des Magensaftes kann nämlich nach Einnahme der genannten Substanzen ein Zurücktreten von Galle, Pankreassaft und Darmsaft aus dem Darne in den Magen stattfinden, so daß die Verdauung im Magen nach Fettzufuhr wesentlich durch den Pankreassaft zustande kommen kann. Nach C. BOLTON und G. GOODHART ist der Rückfluß der Duodenalsäfte ein regelmäßiger Teil der während der Verdauung ablaufenden Vorgänge. Es bedingt ein rasches Sinken des Gehaltes an freier HCl im Mageninhalte. Die Abwesenheit freier Salzsäure wäre also kein Beweis für eine verminderte Magensaftsekretion³.

Über die Geschwindigkeit, mit welcher die Nahrung im Magen des Hundes verdaut wird, liegen zahlreiche Untersuchungen, besonders von E. ZUNZ⁴, LONDON⁵ und seinen Mitarbeitern vor. LONDON, POLOWZOWA und SAGELMANN haben beobachtet, daß nicht alle Nahrungsstoffe des Futters den Magen gleich rasch verlassen, indem bei Brotfütterung (POLOWZOWA) die Kohlehydrate rascher als das Eiweiß und aus einem Gemenge von Gliadin und Rinderfett (SAGELMANN) das Eiweiß viel rascher als das Fett den Magen verläßt. Dies stimmt auch mit späteren Untersuchungen von LONDON und SIVRÉ überein, nach welchen das Fett am längsten im Magen bleibt, die Stärke am kürzesten und das Fleisch

¹ BEAUMONT, Neue Versuche und Beobachtungen über den Magensaft, übersetzt von LUDEN, Leipzig 1834. ² BOLDYREFF, PFLÜGERS Arch. **121**, 13, 140, 436 (1911); MIGAY, Zit. nach MALYS Jahresb. **39**, 370 (1909); BEST und COHNHEIM, Zeitschr. f. physiol. Chem. **69**, 125 (1910); CATHCART, Journ. of Physiol. **42**, 433 (1911). Vgl. auch ABDERHALDEN und MEDIGRECEANU, Zeitschr. f. physiol. Chem. **57**, 317 (1908). ³ Lancet **202**, 420 (1922). ⁴ E. ZUNZ, HOFMEISTERS Beiträge **3**; Annal. de la soc. roy. des scienc. méd. Bruxelles **12**, **13** und Mémoires publ. par l'Acad. roy. Belg. 1906, 1907 u. 1908. Internat. Beitr. z. Pathol. u. Therap. der Ernährungsstörungen **2** (1910 u. 1911); Bull. de l'Acad. roy. de méd. de Belgique **24** (1910). ⁵ Die zahlreichen Arbeiten von LONDON und Mitarbeitern findet man in Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**—**53**, **55**—**58**, **60**—**74**.

eine mittlere Stellung einnimmt¹. Nach diesen Untersuchungen soll also dem Magen eine gewisse „Sortierungsfähigkeit“ zukommen, was indessen von SCHEUNERT und von GRIMMER² entschieden geleugnet wird. Für eine solche sprechen jedoch die von CANNON³, allerdings nach einem anderen Prinzip, ausgeführten Versuche an Katzen. In diesen Versuchen erhielten die Tiere nach vorhergehendem Hungern verschiedene Nahrung, wie Fleisch, Fett und Kohlehydrate mit Bismuthum subnitricum vermischt, und dann wurde mit Hilfe des Röntgenapparates die Zeit, nach welcher die Nahrung in den Darm übergang, studiert. Die Kohlehydrate verließen den Magen am schnellsten, die Eiweißkörper langsamer und am langsamsten das Fett. Wurden die Kohlehydrate vor dem Proteinfutter verabreicht, so verließen sie den Magen mit gewöhnlicher Geschwindigkeit; wurden umgekehrt erst die Proteinstoffe und dann die Kohlehydrate aufgenommen, so wurde die Entleerung der letzteren verzögert. Ein Gemenge von Proteinfutter und Kohlehydraten verließ den Magen langsamer als die reinen Kohlehydrate, aber rascher als das Proteinfutter allein. Das Fett, welches lange im Magen bleibt und nur in dem Maße, wie es aus dem Duodenum resorbiert und entfernt wird, den Magen verläßt, verzögert die Entleerung sowohl der Proteinstoffe wie der Kohlehydrate. In bezug auf verschiedene Fettarten haben TANGL und ERDÉLYI gefunden, daß ein Fett den Magen um so langsamer verläßt, je höher dessen Schmelzpunkt liegt⁴. Bei zusammengesetzter Eiweißnahrung wird nach LONDON und SCHWARZ der Verlauf der Magenverdauung durch diejenige Eiweißart geregelt, welche aus dem Magen bei einzelner Zufuhr langsamer herausbefördert wird⁵.

Den Grund, warum verschiedene Nahrungsstoffe den Magen mit ungleicher Geschwindigkeit verlassen, sucht CANNON in der oben erwähnten erschlaffenden Wirkung der Salzsäure auf den Pylorusphinkter. Die Eiweißstoffe binden Salzsäure und schwächen dadurch die Wirkung der letzteren auf den Pylorusteil, während dies nicht mit den Kohlehydraten der Fall ist. Werden die Kohlehydrate mit Alkali angefeuchtet, so verlassen sie den Magen langsamer als sonst, und umgekehrt verlassen Azidproteine den Magen früher als anderes Eiweiß.

Wie unsere Kenntnis von der Verdaulichkeit der verschiedenen Nahrungsmittel im Magen überhaupt gering und unsicher ist, so sind auch unsere Kenntnisse von der Einwirkung anderer Stoffe, wie der alkoholischen Getränke, der Bitterstoffe, der Gewürze u. a. auf die natürliche Verdauung recht unsicher und mangelhaft. Die Schwierigkeiten, welche Untersuchungen dieser Art im Wege stehen, sind auch sehr groß, und infolgedessen sind auch die bisher gewonnenen Resultate oft zweideutig oder einander direkt widersprechend. So haben, um nur ein Beispiel anzuführen, einige Forscher keine hemmende, sondern vielmehr eine die Verdauung fördernde Wirkung von kleinen Mengen Alkohols oder alkoholischer Getränke gesehen. Von anderen sind wiederum nur störende Wirkungen beobachtet worden, während wieder andere Forscher dagegen gefunden haben, daß der Alkohol in erster Linie zwar etwas störend wirkt, dann aber in dem Maße, wie er resorbiert wird, eine reichliche Sekretion von Magensaft hervorruft und dadurch im großen und ganzen der Verdauung förderlich wird. Die safttreibende Wirkung des Alkohols ist schon in dem Vorigen erwähnt worden.

Bezüglich der Bedeutung des Magens ist man früher ziemlich allgemein der Ansicht gewesen, daß eine reichliche Peptonisierung des Eiweißes in dem Magen nicht vorkommt und daß die eiweißreichen Nahrungsmittel vielmehr in dem Magen hauptsächlich nur für die eigentliche Verdauungsarbeit im Darne

¹ LONDON mit W. POLOWZOWA, Zeitschr. f. physiol. Chem. 49, mit A. SAGELMANN ebenda 52; LONDON und SIVRÉ ebenda 60, 194 (1909). ² SCHEUNERT, Zeitschr. f. physiol. Chem. 51; GRIMMER, Bioch. Zeitschr. 3. ³ Amer. Journ. of Physiol. 12 u. 20; Amer. Journ. Med. Science 138, 504 (1909). ⁴ Bioch. Zeitschr. 34, 94 (1911). ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 68, 378 (1910).

vorbereitet werden. Daß der Magen, wenigstens der Fundusteil desselben, in erster Linie als Vorratskammer dient, geht schon aus der Form des Organes, namentlich bei gewissen Tieren, hervor, und diese Funktion kommt besonders bei einigen neugeborenen Tieren, Hunden und Katzen, zur Geltung. Bei diesen Tieren enthält das Sekret des Magens nur Säure, aber kein Pepsin, und das Kasein der Milch wird von der Säure allein zu festen Klümpchen oder einem festen, den Magen ausfüllenden Gerinnsel ausgefällt. Von diesem Gerinnsel gehen erst nach und nach kleinere Mengen in den Darm über, und ein Überbürden des Darmes wird hierdurch verhindert. Bei anderen Tieren, wie bei Schlangen und einigen Fischen, welche ganze Tiere verschlucken, kann man sich jedoch davon überzeugen, daß der Löwenanteil der Verdauungsarbeit auf den Magen trifft. Die Bedeutung des Magens für die Verdauung kann also nicht ein für allemal festgeschlagen werden. Sie ist bei verschiedenen Tieren eine verschiedene; und selbst bei einem und demselben Tiere kann sie, je nach der feineren oder gröberen Zerteilung der Nahrung, der größeren oder geringeren Geschwindigkeit, mit welcher die Peptonisierung stattfindet, dem rascheren oder langsameren Anwachsen der Salzsäuremenge usw. eine verschiedene sein.

Über den Umfang der chemischen Verdauungsarbeit, d. h. also in erster Linie über den Umfang des Eiweißabbaues im Magen liegen zahlreiche, teils ältere und teils neuere, nach mehr zuverlässigen Methoden ausgeführte Untersuchungen vor. Unter den neueren sind besonders die von ZUNZ, LONDON und Mitarbeitern, TOBLER, LANG und COHNHEIM¹ zu nennen. Diese Untersuchungen beziehen sich auf die Verhältnisse beim Hunde, und da bei anderen Tieren, wie z. B. B. ROSENFELD² für das Pferd und LÖTSCH³ für das Schwein gezeigt haben, die Verhältnisse etwas anders liegen, beziehen sich die folgenden Angaben nur auf den Hund.

Für dieses Tier dürfte es durch ABDERHALDEN, LONDON⁴ und Mitarbeiter festgestellt sein, daß im Magen zwar Albumosen und Peptone, aber keine Aminosäuren oder jedenfalls keine nennenswerten Mengen von solchen gebildet werden. Mit dem spärlichen Vorkommen von Aminosäuren steht die Beobachtung von ZUNZ u. a., daß der formtitrierbare Amidstickstoff im Mageninhalt nur gering ist, in gutem Einklang⁵. Außerdem dürfte man wohl auch darüber einig sein, daß von dem eingeführten Eiweiß immer ein Teil den Magen unverdaut verläßt, daß aber die Hauptmasse, etwa 80%, mehr oder weniger stark verdaut in den Darm übergeht.

In dem Pylorusteile scheinen die Peptone den Albumosen gegenüber vorzuherrschen, während im Fundusteile ein umgekehrtes Verhalten obwaltet. In dem Mageninhalt als ganzem kommt dementsprechend, wenigstens in gewissen Fällen, die Hauptmasse des gelösten Eiweißes, etwa 60%, als Albumosen vor. Hinsichtlich der Resorption von Abbauprodukten des Eiweißes im Magen stehen auch die Ansichten einander gegenüber. Während mehrere Forscher, wie TOBLER, LANG, COHNHEIM, ZUNZ u. a. eine solche Resorption annehmen, wird dieselbe von LONDON und seinen Mitarbeitern entschieden geleugnet.

¹ TOBLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 45; LANG, Bioch. Zeitschr. 2; COHNHEIM, Münch. med. Wochenschr. 1907. Bezüglich der Arbeiten von ZUNZ, LONDON und Mitarbeitern vgl. man Fußn. 4 u. 5, S. 376 u. 1, S. 377, sowie Zeitschr. f. physiol. Chem. 87, 313 (1913). ² E. ROSENFELD, Über die Eiweißverdauung im Magen des Pferdes, Inaug.-Dissert., Dresden 1908. ³ E. LÖTSCH, Zur Kenntnis der Verdauung von Fleisch im Magen und Dünndarm des Schweines, Inaug.-Dissert., Freiburg i. Sa. 1908; vgl. auch ABDERHALDEN, KLINGEMANN und PAPPEHUSEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 71, 411 (1911). ⁴ ABDERHALDEN und LONDON, mit KAUTZSCH, Zeitschr. f. physiol. Chem. 48, mit L. BAUMANN ebenda 51 und mit v. KÖRÖSY ebenda 53. ⁵ Intern. Beitr. z. Pathol. u. Therap. d. Ernähr.-Stör. 2, H. 3; LONDON und RABINOWITSCHE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 74, 305.

Die Verdauung der verschiedenen Nahrungsmittel ist nicht an ein einziges Organ gebunden, sondern auf mehrere verteilt. Schon aus diesem Grunde ist es also zu erwarten, daß die verschiedenen Verdauungsorgane sich in der Verdauungsarbeit wenigstens bis zu einem gewissen Grade vertreten können und daß dementsprechend die Arbeit des Magens zum kleineren oder größeren Teil von dem Darne übernommen werden kann. Dem ist in der Tat auch so. Man hat nämlich an Hunden und Katzen den Magen vollständig oder fast vollständig extirpiert (CZERNY, CARVALLO und PACHON, LONDON und Mitarbeiter) oder auch dessen Anteil an der Verdauungsarbeit durch Tamponade der Pylorusöffnung eliminiert (LUDWIG und OGATA), und in beiden Fällen ist es gelungen, die Tiere wohl ernährt und kräftig kürzere oder längere Zeit am Leben zu erhalten. Auch beim Menschen¹ ist dies nach Magenextirpation wiederholt gelungen. In diesen Fällen ist offenbar der Anteil des Magens an der Verdauungsarbeit von dem Darne übernommen worden; aber es kann hierbei nicht alle Nahrung gleich gut verdaut werden, und namentlich das Bindegewebe des ungekochten Fleisches geht bisweilen in größerer Menge unverdaut in die Darmausleerungen über.

Es ist eine längst bekannte Tatsache, daß der von Salzsäure saure Ventrikelinhalt ziemlich lange Zeit ohne Zersetzung aufbewahrt werden kann, während er dagegen, wenn die Salzsäure neutralisiert wird, bald einer Gärung, bei welcher Milchsäure und andere organische Säuren auftreten, anheimfällt. Nach COHN hebt ein Gehalt von mehr als 0,7⁰/₁₀₀ freier Salzsäure die Milchsäuregärung, selbst unter sonst günstigen Bedingungen, vollständig auf, und nach STRAUSS und BIALOCOUR liegt die Grenze der Milchsäuregärung bei einem Gehalte von 1,2⁰/₁₀₀ organisch gebundener Salzsäure. Die Salzsäure des Magensaftes hat also unzweifelhaft, wie die verdünnten Mineralsäuren überhaupt, eine antiseptische Wirkung. Diese Wirkung ist insofern von Bedeutung, als dadurch gewisse krankheitsserregende Mikroorganismen, wie z. B. der Kommabazillus der Cholera, gewisse Streptokokkusarten u. a. von dem Magensaft getötet werden können, während dagegen andere namentlich im Sporenstadium seiner Wirkung widerstehen. Von großem Interesse ist es übrigens, daß der Magensaft auch die Wirksamkeit gewisser Toxine, wie die des Tetanus- und Diphtherietoxines, abschwächen oder vernichten kann (NENCKI, SIEBER und SCHOUWOWA)².

Dieser gärungshemmenden und antitoxischen Wirkung des Magensaftes wegen hat man auch die Annahme gemacht, daß die Hauptbedeutung des Magensaftes in der antiseptischen Wirkung desselben zu suchen sei. Die sowohl an Menschen wie an Tieren gemachten Erfahrungen, daß die Extirpation des Magens ohne gesteigerte Darmfäulnis möglich ist³, sprechen indessen nicht zugunsten einer solchen Ansicht.

Diejenigen Gase, welche in dem Magen vorkommen, dürften wohl, da die Salzsäure des Magensaftes den mit Gasentwicklung verbundenen Gärungen des Mageninhaltes hinderlich ist, wenigstens zum größten Teil von der verschluckten Luft und dem verschluckten Speichel einerseits und von den durch den Pförtner aus dem Darne vielleicht zurückgetretenen Darmgasen andererseits

¹ CZERNY, zitiert nach dem Lehrbuch von BUNGE 1887, S. 150; CARVALLO und PACHON, Arch. d. Physiol. (5) 7; OGATA, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1883; GROHÉ, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 49; LONDON und Mitarbeiter, Zeitschr. f. physiol. Chem. 74, 328 (1911); vgl. bezüglich des Menschen den Fall von SCHLATTER bei WRÓBLEWSKI, Zentralbl. f. Physiol. 11, 665 und die chirurgischen Zeitschriften. ² COHN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 14; STRAUSS und BIALOCOUR, Zeitschr. f. klin. Med. 28. Vgl. auch KÜHNE, Lehrb. S. 57; BUNGE, Lehrb., 4. Aufl., S. 148 u. 159; HIRSCHFELD, PFLÜGERS Arch. 47; NENCKI, SIEBER und SCHOUWOWA, Zentralbl. f. Bakteriologie usw. 23. Bezüglich der Wirkung des Magensaftes auf pathogene Mikroben wird im übrigen auf die Handbücher der Bakteriologie verwiesen. ³ Vgl. CARVALLO und PACHON l. c. und SCHLATTER bei WRÓBLEWSKI l. c.

herrühren, PLANER fand in dem Gasgemenge des Ventrikels beim Hunde 66–68% N, 23–33% CO₂ und nur wenig, 0,8–6,1% Sauerstoff. Hinsichtlich der Kohlensäure hat indessen SCHIERBECK¹ gezeigt, daß dieses Gas zum Teil von der Magenschleimhaut geliefert wird. Die Tension der Kohlensäure im Magen entspricht nach ihm im nüchternen Zustande 30–40 mm Hg. Sie steigt nach Aufnahme von Nahrung, unabhängig von der Art derselben, und kann während der Verdauung auf 130–140 mm Hg ansteigen. Die Kurve der Kohlensäuretension im Magen hat denselben Verlauf wie die Kurve der Azidität in den verschiedenen Phasen der Verdauung, und SCHIERBECK hat ferner gefunden, daß die Kohlensäuretension durch Pilokarpin bedeutend gesteigert, durch Nikotin dagegen sehr herabgesetzt werden kann. Nach ihm ist dementsprechend die Kohlensäure im Magen ein Produkt der Tätigkeit der sezernierenden Zellen.

Nach dem Tode, wenn der Ventrikel noch Speisen enthält, kann während der nur langsam stattfindenden Abkühlung der Leiche eine „Selbstverdauung“ nicht nur des Magens, sondern auch der angrenzenden Organe stattfinden. Es hat dies zu der Frage geführt, warum denn der Magen nicht im Leben sich selbst verdaue. Seitdem von PAVY gezeigt worden war, daß nach Unterbindung kleinerer Blutgefäße des Magens beim Hunde die entsprechenden Teile der Magenschleimhaut verdaut werden, hat man die Ursache in einer Neutralisation der Säure des Magensaftes durch das Alkali des Blutes gesucht. Daß die Ursache der Nichtverdauung im Leben in der normalen Blutzirkulation zu suchen ist, kann nicht in Abrede gestellt werden; aber die Ursache liegt nicht direkt in einer Neutralisation der Säure. Die Untersuchungen von FERMI und OTTE² sprechen vielmehr dafür, daß die Blutzirkulation in indirekter Weise durch die normale Ernährung des Zellprotoplasmas wirkt und daß infolge hiervon das lebendige Protoplasma den Verdauungsflüssigkeiten, sowohl dem Magen- wie dem Pankreassaft gegenüber anders als das tote sich verhält. Worin diese Widerstandsfähigkeit des lebendigen Protoplasmas begründet ist, weiß man jedoch nicht. Einige stellen sie in nahe Beziehung zum Vorkommen in der Magenschleimhaut von verschiedenen hemmenden Substanzen. Von diesen ist die von WEINLAND gefundene thermolabil, während die von DANILEWSKY, HÄNSEL und O. SCHWARZ beobachteten dem Erhitzen Widerstand leisten³. Abgesehen von der noch unbekanntem Natur dieser Stoffe wirkt aber sowohl der natürliche Magensaft wie eine saure Infusion der Schleimhaut so außerordentlich kräftig verdauend, daß die hemmende Wirkung der erwähnten Substanzen nur bei besonderer Versuchsanordnung bemerkbar wird, und es ist deshalb schwer einzusehen, wie dieselben eine schützende Wirkung im Leben ausüben könnten.

Unter krankhaften Verhältnissen können Abnormitäten der Sekretion verschiedener Art auftreten. Es kann die Menge der Enzyme herabgesetzt sein. Die Salzsäure kann auch fehlen oder der Menge nach bedeutend vermindert sein. Ein pathologisch gesteigerter Säuregrad des reinen Saftes kommt dagegen wohl kaum vor, wogegen eine Hypersekretion von Magensaft in verschiedenen Formen vorkommen kann.

Das Verhalten des leeren Magens ist von verschiedenen Forschern einerseits an Menschen mit Verschuß des Ösophagus und permanenter Magenfistel (CARLSON und Mitarbeiter), andererseits an operierten Hunden (CANNON und Mitarbeiter, CARLSON und Mitarbeiter) studiert worden. Es hat sich herausgestellt, daß ausgehend vom Fundusteile des Magens rhythmische Kontraktionen

¹ PLANAR, Wien. Sitz.-Ber. 42; SCHIERBECK, Skand. Arch. f. Physiol. 3 u. 5. ² PAVY, Philos. Trans. 153, Part. 1 und Guys Hospital Rep. 13; OTTE, Travaux du laboratoire de l'institut de Physiol. de Liège 5, 1896, wo man die Literatur findet. ³ WEINLAND, Zeitschr. f. Biol. 44; HÄNSEL, Bioch. Zentralbl. 1, 404, 2, 326; SCHWARZ, HOFMEISTERS Beitr. 6.

auftreten können, welche mit Empfindungen von Hunger verbunden sind und als Ursache des Hungergefühls aufgefaßt werden. Diese Bewegungen bleiben auch nach vollständiger Trennung des Magens vom zentralen Nervensystem infolge Durchschneidung von Vagus und Sympathikus erhalten und sie beruhen also primär auf einem lokalen Mechanismus. Die Kontraktionen können einerseits von der Mundhöhle aus (Geschmackreize, Kauen von schmackhafter Nahrung, Schluckbewegungen), andererseits durch Einbringen in den Magen von Wasser, Tee, Kaffee, Bier, Wein und andere Stoffe zum Stillstand gebracht werden. Auch unter psychischen Einflüssen, wie Schreck und Zorn, hören dieselben auf. Im Laufe der Kontraktionen findet sehr langsame Absonderung von Magensaft statt, der etwas weniger Säure und Pepsin zu enthalten scheint als der „psychische“ Magensaft¹.

Zur Prüfung des Magensaftes oder des vorher mit Verdauungssalzsäure verdünnten filtrierten Mageninhaltes auf Pepsin bedient man sich einer der oben S. 368 angegebenen Pepsinproben.

In mehreren Fällen ist es besonders wichtig, den Säuregrad des Magensaftes oder Mageninhaltes zu bestimmen. Ausgedehnte Untersuchungen über die titrimetrische Bestimmung des Säuregrades sind von JOHANNE CHRISTIANSEN², sowie auch von MICHAELIS³ ausgeführt worden und letzterer hat auch eine Methode der elektrometrischen Titration des Magensaftes angegeben. In bezug auf die elektrometrische Bestimmung von pH wird auf S. 58 hingewiesen. Als Indikator bei der Titration soll nach J. CHRISTIANSEN das GÜNZBURGSche Reagens (1 g Phlorogluzin, 1 g Vanillin, 30 g absol. Alkohol) der beste sein und die damit erhaltenen Werte sollen den elektrometrisch bestimmten am nächsten kommen. (Siehe auch S. 368.)

Von Wichtigkeit ist es auch, die Natur der im Mageninhalte vorkommenden Säure, bzw. Säuren, ermitteln zu können. Zu dem Zwecke und besonders zum Nachweis von freier Salzsäure sind zahlreiche Farbenreaktionen vorgeschlagen worden, welche sämtlich darauf basieren, daß die genannten Farbstoffe schon mit sehr kleinen Mengen Salzsäure eine charakteristische Färbung geben, während sie von Milchsäure und anderen organischen Säuren nicht oder erst bei einer Konzentration der letzteren, welche in dem Mageninhalte kaum vorkommen kann, den charakteristischen Farbenwechsel zeigen. Solche Reagenzien sind: ein Gemenge von Ferriazetat- und Rhodankaliumlösung (das MOHRsche, von mehreren Forschern modifizierte Reagens), Methylanilinviolett, Tropäolin 00, Kongorot, Malachitgrün, Phlorogluzin-Vanillin, Dimethylamidoazobenzol u. a. Als Reagenzien auf freie Milchsäure sind dagegen von UFFELMANN eine stark verdünnte amethystblaue Lösung von Eisenchlorid und Karbolsäure oder auch eine stark verdünnte, fast ungefärbte Lösung von Eisenchlorid vorgeschlagen worden. Diese Reagenzien geben mit Milchsäure, nicht aber mit Salzsäure oder mit flüchtigen fetten Säuren, eine zeisig- oder zitronengelbe Farbe.

Über den Wert dieser Reagenzien auf freie Salzsäure oder Milchsäure ist indessen viel gestritten worden. Unter den Reagenzien auf freie Salzsäure scheinen jedoch insbesondere die von STEENSMA⁴ verschärfte GÜNZBURGSche Phlorogluzin-Vanillinprobe, die Probe mit Tropäolin 00, in der Wärme nach BOAS ausgeführt, und die Probe mit Dimethylamidoazobenzol, welche die empfindlichste sein soll, sich gut bewährt zu haben. Fallen diese Reaktionen positiv aus, so dürfte auch wohl die Anwesenheit von Salzsäure bewiesen sein. Ein negatives Ergebnis schließt dagegen nicht die Gegenwart von Salzsäure aus, weil die Empfindlichkeit dieser Reaktionen einerseits eine begrenzte ist und andererseits auch durch gleichzeitige Gegenwart von Eiweiß, Pepton und angeblich auch anderen Stoffen mehr oder weniger beeinträchtigt werden kann. Die Milchsäurereaktionen können ihrerseits auch negativ ausfallen bei Gegenwart von einer, der Milchsäuremenge gegenüber, verhältnismäßig großen Menge von Salzsäure in der zu untersuchenden Flüssigkeit. Auch Zucker, Rhodan und andere Stoffe sollen diesen Reagenzien gegenüber wie Milchsäure sich verhalten können.

¹ CANNON, Amer. Journ. of Physiol. 29, 250, 267 (1911), 441 (1912); CARLSON ebenda 31, 32 (1913), 33, 34 (1914), 37, 38 (1915); vgl. auch L. JARNO und M. HEKS, Wien. klin. Wochenschrift 33 578 (1920). ² Bioch. Zeitschr. 46, 24, 50, 71, 82 (1912). ³ Ebenda 79, 1 (1916). ⁴ Bioch. Zeitschr. 8.

Um den Wert der verschiedenen Reagenzien auf freie Salzsäure richtig beurteilen zu können, ist es selbstverständlich in erster Linie von der allergrößten Wichtigkeit, darüber im klaren zu sein, was man unter dem Begriffe freie Salzsäure zu verstehen hat. Es ist eine allbekannte Tatsache, daß die Salzsäure von Eiweißstoffen gebunden werden kann, und nach einer eiweißreichen Mahlzeit kann also ein bedeutender Teil der Salzsäure oder, wie man besonders bei Hunden beobachtet hat, die gesamte Salzsäure in Verbindung mit Eiweiß in dem Mageninhalt sich vorfinden. Diese an Eiweiß gebundene Salzsäure kann nicht als frei angesehen werden, und aus diesem Grunde betrachten einige Forscher als weniger brauchbar alle solche Methoden, die, wie die Methode von SJÖQVIST, sämtliche an anorganische Basen nicht gebundene Salzsäure anzeigen. Demgegenüber ist indessen zu bemerken, daß, nach den Erfahrungen vieler Forscher, die an Eiweiß gebundene Salzsäure physiologisch wirksam ist, und in dieser Hinsicht kann bezüglich neuerer Untersuchungen besonders auf diejenigen von ALB. MÜLLER und J. SCHÜTZ¹ hingewiesen werden. Diejenigen Reaktionen (Farbstoffreaktionen), welche nur die wirklich freie Salzsäure angeben, zeigen also nicht sämtliche „physiologisch wirksame“ Salzsäure an. Der Vorschlag, statt der „freien“ die „physiologisch wirksame“ Salzsäure zu bestimmen, hat also eine gewisse Berechtigung; und da die Begriffe freie und physiologisch wirksame Salzsäure sich gegenseitig nicht decken, muß man bei Beurteilung des Wertes einer bestimmten Reaktion stets damit im klaren sein, ob man die wirklich freie oder physiologisch wirksame Säure bestimmen will.

Zur Bestimmung der freien Salzsäure hat man verschiedene Titrierungsmethoden vorgeschlagen, die jedoch aus den in Kapitel I angeführten Gründen nicht zu sicheren Resultaten führen können. Zu dieser Bestimmung sind physikalisch-chemische Methoden notwendig (S. 58), die aber bisher nicht für klinische Zwecke größere Anwendung erfahren haben. Auf Adsorptionsphänomene basiert eine von HOLMGREN vorgeschlagene Methode zur Bestimmung der Salzsäure². Für die quantitative Bestimmung der Gesamtsalzsäure sind auch andere Methoden ausgearbeitet worden, unter denen die von K. MÖRNER und SJÖQVIST eine große Anwendung erfahren hat. Da aber der Wert einer gesonderten Bestimmung der freien und der gesamten Salzsäure zweifelhaft und jedenfalls umstritten ist, und da ferner diese Fragen hauptsächlich klinisches Interesse haben, wird bezüglich derselben auf die Handbücher der klinischen Untersuchungsmethoden von v. JAKSCH, EULENBURG, KOLLE und WEINTRAUD und von SAHLI hingewiesen. Dasselbe gilt auch bezüglich der Prüfung auf Milchsäure und flüchtige Fettsäuren.

III. Die Darmschleimhautdrüsen und ihre Sekrete.

Das Sekret der BRUNNERSchen Drüsen. Diese Drüsen sind teils als kleine Pankreasdrüsen und teils als Schleim- oder Speicheldrüsen aufgefaßt worden. Ihre Bedeutung dürfte auch bei verschiedenen Tieren eine verschiedene sein. Beim Hund sind sie nach GRÜTZNER den Pylorusdrüsen am meisten verwandt und sollen Pepsin enthalten. Dies stimmt auch mit den Beobachtungen von GLAESSNER und von PONOMAREW, welche voneinander nur darin abweichen, daß nach PONOMAREW das Sekret bei alkalischer Reaktion unwirksam ist und demnach nur Pepsin enthält, während es nach GLAESSNER sowohl bei saurer wie bei alkalischer Reaktion wirksam ist und Pseudopepsin enthalten soll. Nach ABDERHALDEN und RONA enthält das reine Duodenalsekret des Hundes ein proteolytisches Enzym, welches nicht dem Trypsin-, sondern dem Pepsintypus angehört. Die Angaben über das Vorkommen eines diastatischen Enzyms in den BRUNNERSchen Drüsen sind streitig. SCHEUNERT und GRIMMER³ fanden in den Duodenaldrüsen von Pferd, Rind, Schwein und Kaninchen zwar diastatisches, aber kein proteolytisches und kein labendes Enzym.

¹ ALB. MÜLLER, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 88 und PFLÜGERS Arch. 116; J. SCHÜTZ, Wien. klin. Wochenschr. 20 und Wien. med. Wochenschr. 1906 (ältere Literatur). ² Deutsch. med. Wochenschr. 1911, 247. ³ GRÜTZNER, PFLÜGERS Arch. 12; GLAESSNER, HOFMEISTERS Beiträge 1; PONOMAREW, Bioch. Zentralbl. 1, 351; ABDERHALDEN und RONA, Zeitschr. f. physiol. Chem. 47; SCHEUNERT und GRIMMER, zitiert nach Bioch. Zentralbl. 5, 673.

Das Sekret der LIEBERKÜHNschen Drüsen. Das Sekret dieser Drüsen ist mit Hilfe von am Darne, nach den Methoden von THIRY und VELLA oder von PAWLOW angelegten Fisteln studiert worden. Beim Hunde findet nach BOLDYREFF¹ bei leerem Magen in regelmäßigen Intervallen, die etwa zwei Stunden betragen, eine ungefähr 15 Minuten dauernde, spärliche Sekretion statt. Nach ihm gewinnt man deshalb den Darmsaft aus einer THIRY-VELLAschen Fistel außerhalb der Verdauungsperiode in Abwesenheit jeglichen Reizes. Während der Magenverdauung wird nach BOLDYREFF der Saft auch periodisch aber weniger reichlich abgesondert, indem die Zeitintervalle viel länger, 3, 4, bis 5 Stunden sind. Sonst findet man allgemein die Angabe, daß Aufnahme von Nahrung die Sekretion hervorruft oder, wenn diese wie beim Lamme kontinuierlich ist (PREGL), dieselbe verstärkt. Daß der Übertritt des Chymus in den Darm die Absonderung des Darmsaftes vermehrt, ist auch auf Grund der Untersuchungen von DELEZENNE und FROUIN nicht zu bezweifeln. Die Säure bewirkt nämlich eine Bildung von Sekretin (vgl. unten) und dieses erzeugt nach den genannten Forschern eine Sekretion auch des Darmsaftes. Unter den chemisch wirksamen, sekretionserregenden Reizmitteln wird auch allgemein Säure und Magensaft angegeben. Chemisch wirksame Reizmittel sind ferner Seifen, Chloral, Äther und, bei intravenöser Injektion, auch Darmsaft oder ein Extrakt der Schleimhaut (FROUIN). Mehrere Salze, NaCl, Na₂SO₄ u. a., können sowohl nach intravenöser oder subkutaner Einführung wie nach direkter Applikation auf die Peritonealoberfläche des Darmes eine reichliche Sekretion von Flüssigkeit in den Darm bewirken, und diese Wirkung kann durch die antagonistische, hemmende Wirkung eines Kalksalzes aufgehoben werden (MAC CALLUM). Das gewisse andere Absonderungen stark anregende Pilokarpin vergrößert dagegen nicht die Absonderung beim Lamme, und beim Hunde scheint es wenigstens nicht immer wirksam zu sein (GAMGEE)².

Mechanische Reizung der Schleimhaut wirkt steigernd auf die Sekretion sowohl beim Hunde (THIRY) wie beim Menschen (HAMBURGER und HEKMA); es ist aber zweifelhaft, ob hierbei ein ganz physiologischer Saft abgesondert wird. In dem von HAMBURGER und HEKMA³ beobachteten Falle floß der Saft am reichlichsten des Nachts, sowie zwischen 5 und 8 Uhr nachmittags, am spärlichsten zwischen 2 und 5 Uhr nachmittags. Über die Menge des im Laufe von 24 Stunden abgesonderten Darmsaftes liegen keine brauchbaren Angaben vor.

Nach DELEZENNE und FROUIN soll der bei Vermeidung von jeder mechanischen Reizung spontan aus einer Fistel ausfließende Saft beim Hunde zehnmal so reichlich im Duodenum wie in den mittleren oder unteren Teilen von Jejunum sein. Im oberen Teile der Dünndärme ist dagegen nach RÖHMANN das Sekret beim Hunde spärlicher, schleimig gallertähnlich, in dem unteren mehr dünnflüssig mit gallertähnlichen Klümpchen oder Flöckchen. Der Darmsaft reagiert gegen Lackmus stark alkalisch, entwickelt nach Säurezusatz Kohlensäure und enthält (beim Hunde) eine fast konstante Menge NaCl und Na₂CO₃ bzw. 4,8 bis 5 und 4—5⁰/₁₀₀ (GUMILEWSKI, RÖHMANN)⁴. Im Darmsafte des Lammes entsprach die Alkaleszenz 4,54⁰/₁₀₀ Na₂CO₃. Der Darmsaft enthält Eiweiß (THIRY fand 8,01⁰/₁₀₀ davon), dessen Menge mit der Dauer der Absonderung abnehmen soll. Die Menge der festen Stoffe ist schwankend. Sie beträgt bei Hunden 12,2 bis 24,1⁰/₁₀₀, beim Lamme 29,85⁰/₁₀₀. Das spez. Gewicht war beim Hunde (THIRY)⁵

¹ THIRY, Wien. Sitz.-Ber. 50; VELLA, MOLESCHOTTS, Unters. 13; BOLDYREFF, Zeitschr. f. physiol. Chem. 50; Zentralbl. f. Physiol. 24, 93 (1910). ² DELEZENNE und FROUIN, Compt. rend. soc. biol. 56; FROUIN ebenda 56 u. 58; MAC CALLUM, Univers. of California Publications 1, 1904; GAMGEE, Die physiologische Chemie der Verdauung, Deutsche Ausgabe 1894, S. 427 u. f. (Literatur). ³ Journ. de physiol. et d. path. gén. 1902 u. 1904. ⁴ GUMILEWSKI, PFLÜGERS Arch. 39; RÖHMANN ebenda 41.

1,010—1,0107 und beim Lamme (PREGL) als Mittel 1,0143. Der Darmsaft des Lammes enthielt 18,097⁰/₁₀₀ Eiweiß, 1,274⁰/₁₀₀ Albumose und Muzin, 2,29⁰/₁₀₀ Harnstoff und 3,13⁰/₁₀₀ übrige organische Stoffe.

Über den Darmsaft des Menschen liegen Untersuchungen von DEMANT, TURBY und MANNING, H. HAMBURGER und HEKMA und NAGANO¹ vor. Auch beim Menschen ist der Darmsaft von niedrigem spez. Gewicht, etwa 1,007, einem Gehalte von gegen 10—14⁰/₁₀₀ festen Stoffen und gegen Lackmus stark alkalischer Reaktion. Der Gehalt an Alkali, als Natriumkarbonat berechnet, beträgt nach NAGANO, HAMBURGER und HEKMA 2,2⁰/₁₀₀, der Gehalt an NaCl 5,8—6,7⁰/₁₀₀. Die Gefrierpunktsbestimmung ergab $\Delta = 0,62^{\circ}$ HAMBURGER und HEKMA).

Der Darmsaft des Hundes enthält nach BOLDYREFF eine Lipase, die besonders auf emulgiertes Fett (Milch) wirkt und von der Pankreaslipase unter anderem auch dadurch verschieden ist, daß ihre Wirkung nicht durch Galle befördert wird. JANSEN fand, daß aus einer THIRY-VELLASchen Fistel die Lipase besonders unter dem Einfluß von Galle + Säure sezerniert wird². Der Darmsaft enthält ferner sowohl bei gewissen Tieren wie beim Menschen das von O. COHNHELM entdeckte Enzym, Erepsin, welches regelmäßig nicht auf natives Eiweiß, sondern nur auf Albumosen und Peptone spaltend wirken soll. In der Dünndarmschleimhaut des Rindes konnte HEDIN kein Erepsin nachweisen, wohl aber ein auf genuines Eiweiß und auf Pepton bei alkalischer Reaktion wirkendes Enzym, das sich aber in der Weise entschieden von Trypsin unterscheidet, daß es nicht durch Serumalbumin in seiner Wirkung auf Kasein und Pepton gehemmt wird³. Der Darmsaft enthält möglicherweise auch eine Nuklease und endlich wirkt er auch schwach amylytisch. Der Saft und, wie mehrere Forscher behauptet haben, in noch höherem Grade die Schleimhaut enthält ferner, wie die von vielen Forschern bestätigten Beobachtungen von PASCHUTIN, BROWN und HERON, BASTIANELLI und TEBB⁴ gezeigt haben, Saccharase und Maltase. Auch ein den Milchzucker spaltendes Enzym, eine Laktase, kommt, wie die Untersuchungen von RÖHMANN und LAPPE, PAUTZ und VOGEL, WEINLAND, ORBÁN⁵ gelehrt haben, bei neugeborenen Kindern und jungen Tieren, aber auch bei erwachsenen Säugetieren, welche Milch in der Nahrung erhalten, vor (vgl. Kapitel I, S. 41). Die Laktase kann ebenfalls reichlicher in der Schleimhaut als in dem Saft enthalten sein und nach einigen kommt sie überhaupt nur in den Zellen vor. Die Angaben über das Vorkommen eines glykosidspaltenden Enzyms sind strittig (FROUIN, OMI)⁶.

Außer den oben genannten Enzymen enthält die Darmschleimhaut auch Substanzen, welche die Wirkung von Pepsin sowie die von Trypsin hemmen (DANILEWSKY, WEINLAND)⁷, ferner Enterokinase oder eine Muttersubstanz derselben und endlich auch das sog. Prosekretin. Diese zwei letztgenannten Stoffe, die in inniger Beziehung zu der Absonderung des Pankreassaftes stehen, sollen im Zusammenhange mit dieser Verdauungsflüssigkeit abgehandelt werden.

Die verschiedenen Enzyme werden nicht in gleicher Menge in allen Abschnitten des Darmes gebildet. Diastase und Saccharase kommen nach

¹ DEMANT, VIRCHOWS Arch. 75; TURBY und MANNING, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1892, S. 945; HAMBURGER und HEKMA l. c.; NAGANO, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 9.
² BOLDYREFF l. c.; JANSEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 58, 400 (1910). ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 130, 45 (1923). ⁴ PASCHUTIN, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1870, S. 561; BROWN und HERON, Annal. d. Chem. u. Pharm. 204; BASTIANELLI, MOLESCHOTT'S Unters. 14 (ältere Literatur). Vgl. ferner MIURA, Zeitschr. f. Biol. 32; WIDDICOMBE, Journ. of Physiol. 28; TEBB ebenda 15. ⁵ RÖHMANN und LAPPE, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 28; PAUTZ und VOGEL, Zeitschr. f. Biol. 32; WEINLAND ebenda 38; ORBÁN, MALYS Jahresb. 29. ⁶ A. FROUIN und P. THOMAS, Arch. internat. de Physiol. 7; K. OMI, Das Verhalten des Salizins im tierischen Organismus. Inaug.-Dissert., Breslau 1907. ⁷ Vgl. Fußnote 3, S. 380.

BOLDYREFF überall im Darne, die Lipase dagegen nicht in den unteren Abschnitten vor. Die Kinase findet man nur in den oberen Teilen (BOLDYREFF, BAYLISS und STARLING, DELEZENNE). Nach HEKMA kommt die Kinase im ganzen Darne vor, am reichlichsten jedoch im Duodenum und in den oberen Teilen des Jejunums. Die Enzyme finden sich nach FALLOISE im allgemeinen am reichlichsten in den obersten Teilen des Darmes; das Erepsin soll aber in größerer Menge im Jejunum als im Duodenum vorhanden sein. Bezüglich des Erepsins sind jedoch nach den Untersuchungen von VERNON die Verhältnisse bei verschiedenen Tieren etwas ungleich. Bei der Katze und dem Igel ist das Duodenum reicher an Erepsin als das Jejunum und Ileum; beim Kaninchen ist umgekehrt das Ileum bedeutend reicher daran als das Duodenum. Das Sekretin wird nach BAYLISS und STARLING ausschließlich im oberen Teile des Darmes gebildet. Als Bildungsstätten der Enzyme werden im allgemeinen die Epithelzellen der Drüsen oder der Schleimhaut bezeichnet, und dasselbe gilt nach BAYLISS und STARLING, HEKMA, FALLOISE u. a. auch für die Enterokinase, welche dagegen nach DELEZENNE¹ in den Leukozyten und den PEYERSchen Drüsen gebildet wird.

Erepsin. Dieses von O. COHNHEIM zuerst nachgewiesene Enzym wirkt nicht spaltend auch native Eiweißkörper, das Kasein ausgenommen, hat aber die Fähigkeit, Albumosen, Peptone und gewisse Polypeptide zu spalten. Hierbei entstehen sowohl Mono- wie Diaminosäuren. Das Erepsin soll sowohl in der Schleimhaut wie in dem Darmsafte sowohl von Menschen wie von Hunden vorkommen; die Schleimhaut scheint aber reicher daran als der Saft zu sein (SALASKIN, KUTSCHER und SEEMANN)². Außer im Darne kommt auch im Pankreas ein erepsinähnliches Enzym vor (BAYLISS und STARLING, VERNON), welches auf Kasein, nicht aber oder nur schwach auf frisches Fibrin wirkt. Dieses Erepsin ist vielleicht identisch mit dem in Pankreas von F. SACHS nachgewiesenen, auf Nukleinsäure wirkenden Enzyme, Nuklease, denn nach NAKAYAMA wirkt das Erepsin zum Unterschied von dem Trypsin spaltend auf Nukleinsäure. Das Darmerepsin wird nach GLAESSNER und STAUBER zum Unterschied von dem Trypsin nicht durch Blutserum in seiner Wirkung gehemmt. Das Erepsin zeigt eine große Ähnlichkeit mit bei der Autolyse wirkenden Enzymen, und nach VERNON u. a. kommen Erepsine in den verschiedenen Geweben sowohl bei Evertebraten wie bei Vertebraten vor. Diese Gewebserepsine verhalten sich jedoch etwas anders als das Darmerepsin und ihre Identität mit dem letzteren ist jedenfalls nicht bewiesen. Nach HEDIN wirken die Gewebserepsine nicht auf Kasein ein. Ein solches Erepsin fand HEDIN auch im Blute und im Menschenharn. Wie Erepsin wirkende Enzyme kommen auch nach VINES³ in allen bisher untersuchten Pflanzen vor.

Das Erepsin wirkt am besten bei alkalischer, aber kaum bei schwach saurer Reaktion. Das Optimum der Wirkung liegt bei etwa $pH = 8$ (RONA und F. ARNHEIM)⁴.

Das Sekret der Drüsen im Dickdarne und Enddarne scheint hauptsächlich Schleim zu sein. Auch an diesem Teile des Darmes, welcher wohl hauptsächlich wenn nicht ausschließlich als Resorptionsorgan anzusehen ist, sind Fisteln angelegt worden. Die Untersuchungen über die Wirkung des Sekretes auf Nahrungsmittel haben jedoch keine entscheidenden Resultate geliefert.

¹ BOLDYREFF, Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg 11; BAYLISS und STARLING, Journ. of Physiol. 29, 30; HEKMA l. c.; FALLOISE, vgl. Bioch. Zentralbl. 4, 153; VERNON, Journ. of Physiol. 33; DELEZENNE, Compt. rend. soc. biol. 54 u. 56. ² COHNHEIM, Zeitschr. f. physiol. Chem. 33, 35, 36 u. 47; SALASKIN ebenda 35; KUTSCHER und SEEMANN ebenda 35. ³ BAYLISS und STARLING, Journ. of Physiol. 30; VERNON ebenda 30, 32 u. 33. Vgl. auch COHNHEIM und PLETNEW, Zeitschr. f. physiol. Chem. 69, 108 (1910); F. SACHS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 46; NAKAYAMA ebenda 41; GLAESSNER und STAUBER, Bioch. Zeitschr. 25, 204 (1910); HEDIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 104, 11 (1918), 100, 263 (1917); VINES, Annals of Botany 18, 19, 23. ⁴ Bioch. Zeitschr. 57, 84 (1913).

IV. Die Pankreasdrüse und der Pankreassaft.

Bei den Evertebraten, welchen eine Pepsindigestion fehlt und bei welchen auch keine Gallenbereitung vorkommt, scheint das Pankreas oder wenigstens ein damit analoges Organ die wesentlichste Verdauungsdrüse zu sein. Umgekehrt fehlt bei einigen Vertebraten, wie bei einigen Fischen, ein anatomisch wohl charakterisiertes Pankreas. Diejenigen Funktionen, welche diesem Organe sonst zukommen, scheinen bei diesen Tieren von der Leber, die also mit Recht als Hepatopankreas bezeichnet werden kann, übernommen zu werden. Beim Menschen und den meisten Vertebraten ist dagegen die Bereitung der Galle und die Absonderung gewisser, für die Verdauung wichtiger Enzyme auf zwei getrennte Organe, Leber und Pankreas verteilt.

Die Pankreasdrüse ist in gewisser Hinsicht der Parotisdrüse ähnlich. Die absondernden Elemente derselben bestehen aus kernführenden Zellen, deren Grundsubstanz eine in Wasser stark aufquellende, eiweißreiche Masse darstellt, in welcher wenigstens zwei verschiedene Zonen zu unterscheiden sind. Die äußere Zone ist mehr homogen, die innere durch eine Menge von Körnchen trübe. Ungefähr an der Grenze zwischen den zwei Zonen liegt der Kern, dessen Lage jedoch mit der wechselnden relativen Größe der zwei Zonen wechseln kann. Nach HEIDENHAIN¹ soll nämlich in einem ersten Stadium der Verdauung, in welchem die Absonderung lebhaft ist, der innere Teil der Zellen an Größe abnehmen, indem er zu Sekret wird, während gleichzeitig die äußere Zone durch Aufnahme von neuem Material sich vergrößert. In einem späteren Stadium, in welchem die Sekretion abgenommen und die Resorption der Nahrungsstoffe stattgefunden hat, soll die innere Zone wiederum auf Kosten der äußeren sich vergrößern, indem die Substanz der letzteren in die Substanz der ersteren sich umwandelt. Unter physiologischen Verhältnissen sind also die Zellen einer stetigen Veränderung unterworfen, einem Verbrauche nach innen und einem Zuwachse nach außen. Die körnige, innere Zone soll in das Sekret umgewandelt werden, und die äußere, mehr homogene Zone, welche das Ersatzmaterial enthält, soll dann in körnige Substanz sich umsetzen. Die sog. LANGERHANSschen Zellen hat man in Beziehung zu der inneren Sekretion oder einer bei dem Zuckerumsatze im Tierkörper beteiligten Substanz gesetzt² (vgl. Kapitel 8).

Die Hauptmenge der in der Drüse enthaltenen Proteinsubstanzen besteht, wie es scheint, aus in Wasser oder Neutralsalzlösung unlöslichem Eiweiß und aus Nukleoproteiden, denen gegenüber das angeblich in der Drüse vorkommende Globulin und das Albumin jedenfalls nur in geringen Mengen vorhanden sein können. Unter den Proteiden ist am genauesten studiert die von UMBER isolierte, vorher von O. HAMMARSTEN³ gefundene und als α -Proteid bezeichnete Substanz. Dieses Nukleoproteid enthält (als Mittel) 1,67% P, 1,29% S, 17,12% N und 0,13% Fe. Es liefert beim Sieden das von O. HAMMARSTEN als β -Proteid bezeichnete, viel phosphorreichere Nukleoproteid. Das native Proteid (α) ist die Muttersubstanz der Guanylsäure und auch einer zusammengesetzten Nukleinsäure⁴. Das Proteid kann aus der Drüse mit physiologischer Kochsalzlösung extrahiert und mit Essigsäure gefällt werden.

Außer diesen Proteinsubstanzen enthält die Drüse mehrere Enzyme oder Zymogene, von denen unten die Rede sein wird. Unter den Extraktivstoffen, welche übrigens wohl zum Teil durch postmortale Veränderungen und chemische Eingriffe entstanden sein dürften, sind zu nennen Leuzin, Tyrosin, Purin-

¹ PFLÜGERS Arch. 10. ² Vgl. hierüber auch DIAMARE und KULLABKO, Zentralbl. f. Physiol. 18 u. 19; RENNIE ebenda 18 und SAUERBECK, VIRCHOWS Arch. 177, Suppl. ³ UMBER, Zeitschr. f. klin. Med. 40 u. 43; HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 19. ⁴ FEULGEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 108, 147 (1919); E. HAMMARSTEN ebenda 109, 109, 141 (1920).

basen in wechselnden Mengen¹, Inosit, Milchsäure, flüchtige Fettsäuren und Fette. Die Mineralstoffe zeigen der Menge nach sehr bedeutende Unterschiede nicht nur bei Tieren und Menschen, sondern auch bei Männern und Frauen (GOSSMANN). Das Kalzium scheint nach GOSSMANN regelmäßig in bedeutend größerer Menge als das Magnesium vorhanden zu sein. Nach Bestimmungen von MAGNUS-LEVY enthielt das Pankreas von Menschen 278⁰/₁₀₀ Trockensubstanz mit 106⁰/₁₀₀ Fett und 156⁰/₁₀₀ Eiweiß. GOSSMANN² fand bei einem Manne 17,92 und bei einer Frau 13,05⁰/₁₀₀ Asche.

Außer ihrer, schon in einem vorigen Kapitel (8) besprochenen Beziehung zu der Umsetzung des Zuckers im Tierkörper hat die Pankreasdrüse die Aufgabe, einen für die Verdauung besonders wichtigen Saft abzusondern.

Der Pankreassaft. Dieses Sekret gewinnt man durch Anlegen einer Fistel an dem Ausführungsgange nach den von BERNARD, LUDWIG und HEIDENHAIN angegebenen, von PAWLOW³ vervollkommenen Methoden.

Bei Pflanzenfressern, welche, wie das Kaninchen, ununterbrochen verdauen, ist die Absonderung des Pankreassaftes eine kontinuierliche. Bei den Fleischfressern scheint sie dagegen intermittent und von der Verdauung abhängig zu sein. Beim Hungern hört die Absonderung fast ganz auf, fängt aber nach Aufnahme von Nahrung bald wieder an und erreicht nach BERNSTEIN, HEIDENHAIN und anderen innerhalb der drei ersten Stunden ein Maximum.

PAWLOW und seine Schüler, in erster Linie SCHEPOTALNIKOFF, haben gezeigt, daß die schon oben (S. 384) erwähnte Enterokinase das im Pankreassaft vorhandene Trypsinogen aktiviert, d. h. in Trypsin überführen kann. Diese Beobachtungen sind später von vielen anderen, namentlich von DELEZENNE und FROUIN, POPIELSKI, CAMUS und GLEY, BAYLISS und STARLING, ZUNZ bestätigt und erweitert worden. Der ganz reine Saft enthält, wenigstens in der Regel, Trypsinogen und kein Trypsin. Durch Beimengung von Darmsaft oder Berührung mit der Darmschleimhaut wird aber das Trypsinogen durch die Kinase in Trypsin umgewandelt. Die Enterokinase, welche selbst ohne Wirkung auf Eiweiß und also kein proteolytisches Enzym ist, kennt man nicht näher. Sie wird durch Erhitzen unwirksam und ist deshalb von vielen Seiten (auch PAWLOW) als ein Enzym angesehen worden. Andere dagegen, wie HAMBURGER und HEKMA, DASTRE und STASSANO stellen die Enzymnatur der Enterokinase aus dem Grunde in Abrede, weil nach ihnen eine bestimmte Menge Darmsaft nur eine bestimmte Menge Trypsin zu aktivieren vermag. Enterokinase hat man beim Menschen und bei allen untersuchten Säugetieren gefunden. Nach den meisten Forschern wird sie von den Drüsen oder den Zellen der Darmmukosa gebildet; nach DELEZENNE stammt sie dagegen von den PEYERSchen Haufen und von Lymphdrüsen und Leukozyten überhaupt her, weshalb auch unreines, leukozytenhaltiges Fibrin als eine Kinase wirken soll. Diese Angaben von DELEZENNE sind indessen von BAYLISS und STARLING, HEKMA u. a. bestritten worden.

Wenn nun der nach Aufnahme von Nahrung abgesonderte Saft nach der herrschenden Ansicht regelmäßig trypsinfrei ist, so kann dagegen unter anderen Umständen ein trypsinhaltiger Saft abgesondert werden. So ist nach CAMUS und GLEY der unter dem Einflusse von Sekretin (vgl. unten) abgesonderte Saft nicht immer trypsinfrei und die durch WITTEpepton oder Pilokarpin angeregte Absonderung liefert einen Saft, welcher, wie auch ZUNZ fand, oft oder meistens Trypsin enthält und direkt wirksam ist. Nach CAMUS und GLEY kann also nicht nur eine äußere Aktivierung des Trypsinogens in dem Saft, sondern auch eine

¹ Vgl. KOSSEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 8. ² MAGNUS-LEVY, Bioch. Zeitschr. 24, 362 (1910); GOSSMANN, Malys Jahresb. 30. ³ BERNARD, Leçons de Physiologie, 2, 190; LUDWIG, vgl. BERNSTEIN, Arbeiten a. d. physiol. Anstalt zu Leipzig 4, 1869; HEIDENHAIN, Pflügers Arch. 10, 604; PAWLOW, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen, Wiesbaden 1898 und Ergebn. d. Physiol. 1, Abt. 1.

innere in der Drüse stattfinden. Eine Selbstaktivierung des Saftes in gewissen Fällen wird auch von anderen, wie von SAWITSCH¹, angenommen.

Die Umwandlung von Trypsinogen in Trypsin in der ausgeschnittenen Drüse bei deren Autolyse ist seit lange bekannt. Nach VERNON soll das Trypsin selbst das Trypsinogen kräftig aktivieren, und es soll in dieser Hinsicht noch wirksamer als die Enterokinase sein. Die Richtigkeit dieser Angabe wird jedoch von BAYLISS und STARLING sowie von HEKMA geleugnet. Bereits aus den Untersuchungen von HEIDENHAIN ging hervor, daß der Umsatz des Trypsinogens in Trypsin auch durch Säuren befördert wird². Außerdem gibt es noch andere Aktivatoren des Trypsinogens. Wie zuerst DELEZENNE zeigte und dann ZUNZ durch weitere Untersuchungen bestätigt hat, besitzen vor allem die Kalksalze das Vermögen, das Trypsinogen zu aktivieren³. Die Aktivierung des Trypsinogens durch Ca-Salze denken sich J. MELLANBY und V. J. WOOLLEY in folgender Weise: Im Saft ist immer etwas Enterokinase vorhanden, die aber infolge der durch Alkalikarbonate erzeugten alkalischen Reaktion nur sehr schlecht wirken kann. Beim Zugeben von CaCl₂ wird CaCO₃ ausgefällt, das hemmende Alkali neutralisiert und die Enterokinase kann wirken. Sr- und Ba-Salze haben nach den genannten Autoren dieselbe Wirkung wie die Ca-Salze⁴. Für die verdauende Wirkung des Saftes sind die Kalksalze nicht notwendig, und wenn die Aktivierung einmal stattgefunden hat, können sie ohne Schaden entfernt werden. Dieselbe Bedeutung wie für die Aktivierung des Trypsinogens haben die Kalksalze nach DELEZENNE auch für die Aktivierung eines Labzymogens in dem Saft. Dieses Zymogen wird auch von der Enterokinase aktiviert. Das Erypsin des Pankreassaftes (S. 385) kommt daselbst als wirksames Enzym vor.

Beim menschlichen Embryo erscheinen das Trypsinogen und das Erypsin (sowie auch das Pepsin) im 4. bis 5. Fötalmonat. Die Enterokinase erscheint gleichzeitig mit oder kurz nach dem Trypsinogen⁵.

Die Art und Weise, wie das Trypsinogen in Trypsin übergeführt wird, ist noch unbekannt und ist Gegenstand streitiger Ansichten. Nach einer von PAWLOW herrührenden, namentlich von BAYLISS und STARLING verteidigten Ansicht wird das Trypsinogen durch die Einwirkung der Kinase in Trypsin umgewandelt. Nach der Ansicht von DELEZENNE, DASTRE und STASSANO u. a.⁶ ist das Trypsin dagegen eine Verbindung zwischen Kinase und Trypsinogen, analog den Zytotoxinen, welche Verbindungen zwischen einem Komplemente und einem Ambozeptor sind (vgl. S. 54). Die letztere Ansicht hat in neuerdings von WILLSTÄTTER und E. WALDSCHMIDT-LEITZ ausgeführten Untersuchungen eine sehr starke Stütze gefunden. Es ist diesen Forschern nämlich gelungen, in dem fertigen und aktiven Trypsin die beiden Bestandteile voneinander zu scheiden, indem die Kinase durch Adsorption an Tonerde aus der Lösung entfernt wird unter Zurücklassung des inaktiven, aber wieder aktivierbaren Trypsinogens. Die Umwandlung von Trypsinogen in das wirksame Trypsin bei der Autolyse der Pankreasdrüse liegt an dem Vorkommen in der Drüse von einer aktivierenden Substanz, welche mit der Enterokinase wahrscheinlich identisch ist. Diese Substanz wird am raschesten bei saurer Reaktion gebildet. Daneben entstehen bei der Autolyse Hemmungsstoffe, die der Kinase entgegenwirken⁷.

¹ CAMUS und GLEY, Journ. de Physiol. et de Pathol. gén. Nr. 6, 1907; ZUNZ, Recherches sur l'activation du suc pankréatique par les Sels, Bruxelles 1907; W. SAWITSCH, Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. des Stoffwechsels 1909. Bezüglich der Literatur siehe übrigens O. COHNHEIM, Bioch. Zentralbl. 1, 169 u. ROSENBERG ebenda 2, 708. ² VERNON, Journ. of Physiol. 28, 47; HEKMA, Kon. Akad. v. Wetensch. te Amsterdam 1903 und Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1904; BAYLISS und STARLING, Journ. of Physiol. 30. ³ DELEZENNE, Compt. rend. soc. biol. 59, 60, 62, 63; ZUNZ l. c., Fußnote 1 diese Seite. ⁴ Journ. of Physiol. 46, 159, 47, 339 (1913). ⁵ IBRAHIM, Bioch. Zeitschr. 22, 24 (1909). ⁶ BAYLISS und STARLING, Journ. of Physiol. 30 u. 32, wo auch die anderen Forscher zitiert sind, und ferner O. COHNHEIM in Bioch. Zentralbl. 1, S. 169 und S. ROSENBERG ebenda 2, 708 verwiesen werden. ⁷ Zeitschr. f. physiol. Chem. 132, 181 (1924).

Als spezifische chemische Reizmittel für die Sekretion des Pankreassaftes wirken nach PAWLOW und seinen Mitarbeitern Säuren verschiedener Art — folglich sowohl die Salzsäure wie die Milchsäure — und Fette, die letzteren wahrscheinlich erst durch die aus ihnen entstandenen Seifen. Alkalien und Alkalkarbonate wirken dagegen eher hemmend ein. Die Säuren rufen durch Einwirkung auf die Duodenalschleimhaut die Sekretion hervor. Nach LONDON und SCHWARZ kann die Sekretion auch vom ganzen Jejunum und oberen Ileum aus ausgelöst werden. Die Sekretion wird aber mit steigender Entfernung der Reizstelle vom Duodenum schwächer¹. Das Wasser, welches eine Absonderung von saurem Magensaft bewirkt, wird also ein indirektes Reizmittel für die Pankreassekretion, soll aber auch ein selbständiger Erreger sein. Das psychische Moment dürfte, wenigstens in erster Linie, eine indirekte Wirkung (Sekretion von saurem Magensaft) ausüben, und die Nahrungsmittel können ebenfalls durch ihre Wirkung auf die Magensaftabsonderung bei der Pankreassekretion indirekt wirksam sein.

Das wichtigste chemische Reizmittel für die Absonderung des Saftes ist die Salzsäure. Über den Mechanismus der Säurewirkung ist man nicht einig; nach der PAWLOWSCHEN Schule rufen aber die Säuren reflektorisch vom Darms aus die Sekretion hervor. Daß eine Reflexwirkung hierbei beteiligt ist, läßt sich wohl auf Grund der Untersuchungen von POPIELSKI, WERTHEIMER und LEPAGE, FLEIG² u. a. kaum leugnen; nach den Untersuchungen von BAYLISS und STARLING, die von CAMUS, GLEY, FLEIG, HERZEN, DELEZENNE u. a. bestätigt worden sind, muß aber noch ein zweites wichtiges Moment hierbei wirksam sein. Nach BAYLISS und STARLING kann man nämlich mit Salzsäure von 4⁰/₁₀₀ aus der Darmschleimhaut einen Stoff extrahieren, den sie Sekretin genannt haben und welcher, in das Blut eingeführt, eine Sekretion von Pankreassaft, Galle und nach einigen auch von Speichel und Darmsaft hervorruft. Das Sekretin, welches nach BAYLISS und STARLING³ bei allen untersuchten Wirbeltieren dasselbe ist, wird durch Erhitzen nicht zerstört; es ist demnach nicht mit der Enterokinase identisch und wird nicht als ein Enzym betrachtet. Es entsteht nach ihnen unter der Einwirkung von Säure aus einer anderen Substanz, dem Prosekretin. Nach DELEZENNE und POZERSKI kommt jedoch das Sekretin schon als solches in der Darmschleimhaut vor, und die Säure wirkt nur durch Ausschaltung besonderer, hemmend wirkender Stoffe. Die Sekretinwirkung ist übrigens nach POPIELSKI anderer Art als die Säurewirkung, und man kann sie auch mit WITTEPEPTON hervorrufen. Nach ihm ist das Sekretin kein spezifischer Bestandteil des Darmes, sondern eine im Körper weit verbreitete vorkommende Substanz. GIZELT leugnet ebenfalls das Vorkommen eines spezifischen Sekretins und er stellt diesen Stoff dem Pepton gleich. GLEY erhielt durch Mazeration der Schleimhaut mit Albumosen eine Lösung, welche kräftiger sekretionserregend wirkte als das Sekretin⁴. v. FÜRTH und C. SCHWARZ⁵ heben auch die hinsichtlich der Natur des Sekretins herrschende Unsicherheit hervor. Nach ihnen ist das Sekretin wahrscheinlich ein Gemenge von Stoffen, unter welchen wohl auch das von ihnen in der Darmwand gefundene Cholin eine Rolle als Sekretionserreger spielt. A. HUSTIN, der Sekretinlösungen durch das Gefäßsystem der isolierten Pankreasdrüse leitete, fand, daß Sekretin allein oder mit LOCKES Lösung zusammen keine Sekretion erregte, wohl aber kam Sekretion zustande, wenn Sekretin und Blut durchgeleitet wurden⁶.

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 68, 346 (1910), wo auch die Literatur. ² FLEIG, Zentralbl. f. Physiol. 16, 681 und Compt. rend. soc. biol. 55. ³ Journ. of Physiol. 29. ⁴ DELEZENNE und POZERSKI, Compt. rend. soc. biol. 56; Journ. de Physiol. 14, 521, 540 (1913); POPIELSKI, Zentralbl. f. Physiol. 19; PFLÜGERS Arch. 128; GIZELT, PFLÜGERS Arch. 123; GLEY, Compt. Rend. 151, 345. ⁵ v. FÜRTH und SCHWARZ, PFLÜGERS Arch. 124 (Literatur über Sekretin). ⁶ Ann. et Bull. soc. roy. de scienc. méd. et nat. Brüssel 70, 178 (1912).

Ein zweites, die Absonderung erregendes Mittel ist das Fett, welches jedoch wohl erst nach stattgefundener Verseifung wirksam sein dürfte. Ölseife direkt in das Duodenum eingeführt, ruft nämlich eine starke Sekretion von Pankreassaft hervor (SAWITSCH, BABKIN)¹, und gleichzeitig soll auch die Absonderung von Galle, Magensaft und dem Sekrete der BRUNNERSCHEN Drüsen angeregt werden. Der unter diesen Verhältnissen abgesonderte Pankreassaft hat ungefähr denselben Gehalt an Enzymen wie das nach Aufnahme von Nahrung abgesonderte Sekret.

Die Angaben über die Menge des im Laufe von 24 Stunden abgesonderten Pankreassaftes sind sehr wechselnd. Nach den Bestimmungen von PAWLOW und seinen Mitarbeitern KUWSCHINSKI, WASSILIEW und JABLONSKY² beträgt die mittlere Menge des aus permanenten Fisteln (mit normal wirkendem Saft) beim Hunde sezernierten Saftes 21,8 ccm pro 1 Kilo und 24 Stunden.

Der Pankreassaft des Hundes ist eine klare, farb- und geruchlose, alkalisch reagierende Flüssigkeit, die, namentlich wenn sie aus temporären Fisteln stammt, sehr reich, bisweilen so reich an Eiweiß ist, daß sie beim Erhitzen fast wie Hühner-eiweiß gerinnt. Neben Eiweiß enthält der Saft die oben genannten Enzyme (oder deren Zymogene), Amylase, vielleicht auch Maltase, Trypsin, Lipase, ferner ein erepsinähnliches Enzym und außerdem ein von KÜHNE zuerst beobachtetes Labenzym. Außer den nun genannten Stoffen enthält der Pankreassaft regelmäßig ein wenig Leuzin, Fett und Seifen. Als Mineralbestandteile enthält er vorzugsweise Chloralkalien und daneben auch ziemlich viel Alkali-karbonat, etwas Phosphorsäure, Kalk, Bittererde und Eisen.

Der Gehalt des Hundepankreassaftes an festen Stoffen schwankt, wie MAZURKIEWICZ, BABKIN und SAWITSCH³ gezeigt haben, je nach der Geschwindigkeit der Absonderung und der Art des Reizes. Im allgemeinen verhält sich der Gehalt an festen Stoffen umgekehrt wie die Absonderungsgeschwindigkeit. Der nach Säureeinwirkung abgesonderte Saft hat den niedrigsten Gehalt an festen Stoffen, 9–37,4⁰/₁₀₀. Der Saft nach Nahrungsaufnahme ist mehr konzentriert, gegen 60–70⁰/₁₀₀, und der nach Vagusreizung abgesonderte enthält oft gegen 90⁰/₁₀₀ feste Stoffe. Der von C. SCHMIDT⁴ analysierte Saft aus temporären Fisteln enthielt 99–116⁰/₁₀₀ feste Stoffe. Die Menge der Mineralstoffe war 8,8⁰/₁₀₀.

Die Mineralbestandteile bestanden hauptsächlich aus NaCl, 7,4⁰/₁₀₀, was um so mehr auffallend ist, als man in dem Saft regelmäßig eine bedeutende Menge Alkalikarbonat findet. In dem von DE ZILWA⁵ untersuchten Saft war der Gehalt an Alkali in dem Sekretinsafte 5–7,9⁰/₁₀₀ und in dem Pilokarpinsafte 2,9–5,3⁰/₁₀₀ Na₂CO₃.

In dem Pankreassaft des Kaninchens hat man 11–26⁰/₁₀₀ feste Stoffe gefunden und in demjenigen des Schafes 14,3–36,9⁰/₁₀₀. In dem Pankreassaft des Pferdes und der Taube hat man bzw. 9–15,5 und 12–14⁰/₁₀₀ feste Stoffe gefunden.

Physiologisches Sekret aus einer Pankreasfistel eines Menschen ist von GLAESSNER⁶ untersucht worden. Das Sekret war wasserklar, leicht schaum-bildend; es reagierte stark alkalisch, auch gegen Phenolphthalein, enthielt Globulin und Albumin, aber keine Albumosen und Peptone. Das spez. Gewicht war 1,0075 und die Gefrierpunktserniedrigung war $\Delta = 0,46 - 0,49^{\circ}$. Der Gehalt an festen Stoffen war 12,44–12,71, an Gesamteiweiß 1,28–1,74 und an Mineralstoffen 5,66–6,98⁰/₁₀₀. Das Sekret enthielt Trypsinogen, welches durch Darmsaft aktiviert wurde. Amylase und Lipase waren vorhanden; invertierende Enzyme kamen dagegen nicht vor. Die tägliche Saftmenge war 500–800 ccm.

¹ Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg **11** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **56**.

² Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg **2**, 391. Ältere Angaben von BIDDER und SCHMIDT u. a. findet man bei KÜHNE, Lehrb. S. 114. ³ MAZURKIEWICZ l. c.; BABKIN und SAWITSCH, Zeitschr. f. physiol. Chem. **56**. ⁴ Zit. nach MALY in HERMANN'S Handb. d. Physiol. **5**, T. 2, S. 189.

⁵ Journ. of Physiol. **31**. ⁶ Zeitschr. f. physiol. Chem. **40**. Vgl. ferner ELLINGER und COHN ebenda **45**; die Untersuchungen von Pankreaszystenflüssigkeit von SCHUMM ebenda **36**; MURRAY und GIES, Amer. Medic., Vol. **4**, 1902; GLAESSNER und POPPER, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **94**, 46; siehe ferner WOHLGEMUTH, Bioch. Zeitschr. **39**, 302 (1912); BRADLEY, Journ. of biol. Chem. **6**, 133.

Saftmenge, Fermentgehalt und Alkaleszenz waren im nüchternen Zustande am geringsten, stiegen bald nach Aufnahme einer Mahlzeit parallel an und erreichten das Maximum etwa in der vierten Stunde.

Unsere Kenntnisse von den Pankreasenzymen sind in den letzten Jahren um ein Bedeutendes erweitert worden und zwar durch die Untersuchungen von WILLSTÄTTER und seinen Mitarbeitern. Diese Untersuchungen betreffen einerseits das eben besprochene Verhältnis zwischen dem Trypsinogen und der Entero-kinase, andererseits die Isolierung von der Amylase und der Lipase und das Studium dieser bis zu einem gewissen Grade gereinigten Enzyme.

Die Hauptzüge des Verfahrens sind folgende: Pankreasdrüse vom Schweine wird mit Azeton und Äther entfettet und getrocknet. Dann wird das feine Pulver mit Glycerin ausgezogen und die Lösung nach Zusatz von Wasser geklärt. Aus der Lösung, welche die drei genannten Enzyme enthält, wird die Lipase mit Aluminiumhydroxid bei saurer Reaktion adsorbiert. Mit glyzerinhaltiger Alkali-phosphatlösung kann die Lipase aus dem Aluminiumhydroxid eluiert werden. In der Lösung, aus welcher die Lipase durch Adsorption entfernt wurde, finden sich die Amylase und Trypsin. Letzteres kann durch zweimalige Einwirkung von Kaolin auf die schwach essigsäure Lösung adsorbiert und somit entfernt werden und die gereinigte Amylase bleibt in Lösung¹.

Die Pankreasamylase, welche nach KOROWIN und ZWEIFEL nicht bei Neugeborenen, sondern erst bei mehr als einen Monat alten Kindern sich vorfindet, scheint, wenn auch mit dem Ptyalin nicht ganz identisch, jedoch diesem Enzyme nahe verwandt zu sein. Die Pankreasdiastase wirkt sehr energisch auf gekochte, nach KÜHNE auch auf ungekochte Stärke, besonders bei 37—40° C, nach VERNON² am besten bei 35°. Dabei entsteht, wie bei der Einwirkung von Speichel, neben Dextrin hauptsächlich Isomaltose und Maltose nebst nur sehr wenig Glukose (MUSCULUS und v. MERING, KÜLZ und VOGEL)³. Auch hier entsteht wahrscheinlich die Glukose durch die Wirkung einer in der Drüse und dem Saft vorkommenden Maltase. Der Hundepankreassaft soll in der Tat nach BERRY und TERROINE⁴ Maltase enthalten, deren Wirkung jedoch erst nach sehr schwachem Ansäuern des Saftes zur Geltung kommt. In einem von WILLSTÄTTER und Mitarbeitern gereinigten Amylasepräparat war die enzymatische Konzentration auf mehr als das 130fache von derjenigen im trockenen Pankreas gesteigert. Das Enzym ergab keine Reaktionen von Proteinen und ihren Abbauprodukten. Die Reaktion von MOLISCH zeigte noch einen geringen Gehalt von Kohlehydraten an. Der Glycerinauszug wurde durch Chlorionen aktiviert und zwar am besten bei 0,003—0,03-Normalität. Die günstigste H-Ionenkonzentration entspricht $p_H = 6,8$ oder eben saurer Reaktion. Bei dieser Reaktion wird die Enzymwirkung von gallensaurem Salz stark gehemmt, sogar bei Gegenwart von NaCl. Bei schwach alkalischer Reaktion erfolgt bei gleichzeitiger Anwesenheit von NaCl eine geringe Aktivierung durch Glykocholat.

Die Pankreaslipase oder das fettspaltende Enzym. Die Wirkung des Pankreassaftes auf Fett ist von zweierlei Art. Einerseits spaltet er Neutralfette in Fettsäuren und Glycerin, was ein enzymatischer Vorgang ist, und andererseits hat er auch die Fähigkeit, das Fett zu emulgieren.

Durch die fettspaltende Wirkung des Pankreassaftes werden die Neutralfette unter Aufnahme von den Bestandteilen des Wassers in Fettsäuren und Glycerin nach dem folgenden Schema zerlegt: $C_3H_5 \cdot O_3 \cdot R_3$ (Neutralfett) + $3H_2O = C_3H_5 \cdot (OH)_3$ (Glycerin) + $3(H \cdot O \cdot R)$ (Fettsäure). Es handelt sich also

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 125, 132; 126, 143 (1922); 142, 14 (1924). ² KOROWIN, MALYS Jahresb. 3; ZWEIFEL, Fußnote 2, S. 358; KÜHNE, Lehrb. S. 117; VERNON, Journ. of Physiol. 27. ³ Vgl. Fußnote 5, S. 358. ⁴ Vgl. TEBB, Journ. of Physiol. 15; BERRY und TERROINE, Compt. rend. soc. biol. 58; BERRY ebenda 62.

hier um eine hydrolytische Spaltung, welche zuerst von BERNARD und BERTHELOT sicher dargetan wurde. Wie auf Neutralfette wirkt das, übrigens sehr labile Pankreasenzym auch auf andere Ester zerlegend ein (NENCKI, BAAS, LOEVENHART u. a.). Die fettspaltende Wirkung der Lipase wird nach PAWLOW, BRUNO und vielen Nachuntersuchern durch Galle unterstützt. Nach dem oben angedeuteten Verfahren konnten WILLSTÄTTER und Mitarbeiter die Lipase ihrer Stoffmenge nach von der Pankreasdrüse bis zur 300fachen Konzentration in den reinsten Präparaten verfolgen. Das Enzym ist ihrer Wirkung nach in hohem Maße von Begleitstoffen und Verteilung abhängig. Der Einfluß der Begleitstoffe kann aber auch von den H-Ionenkonzentrationen abhängen, weshalb es sehr schwierig fällt, für die optimale Enzymwirkung ein bestimmtes p_H anzugeben. Mit einem nur wenig gereinigten Präparate wurde bei $p_H = 8,6$ eine etwa 20mal stärkere Wirkung erhalten als bei $p_H = 4,7$. Um verschiedene Enzympräparate bezüglich ihres Gehaltes an Enzym vergleichen zu können, müssen dieselben alle in gleichem Maße aktiviert oder gehemmt sein. Als eine aktivierende Substanz ist in alkalischem Medium $CaCl_2$ zu erwähnen, mit welchem gebildete Alkali-seifen, welche hemmend wirken, unter Bildung von Kalziumoleat sich umsetzen. Andere Aktivatoren sind eine Kombination von $CaCl_2$ mit Albumin und eine von glykocholsaurem Natrium mit Albumin. Die Wirkung der Aktivatoren wird dadurch erklärt, daß sowohl das Enzym wie das Substrat von denselben adsorbiert werden, wodurch Enzym und Substrat gewissermaßen einander näher gebracht werden und die Enzymwirkung unterstützt wird. Die Hemmungen der Ölspaltung, mit denen bei der Bestimmung der Lipase gerechnet werden muß, sind die im alkalischen Medium durch Seife, im sauren durch Ölsäure bedingte und ferner die im sauren Gebiete durch Proteine hervorgerufene. Bei der Aufspaltung anderer Substrate, wie z. B. der von Tributyrin, sind diese Verhältnisse etwas verschieden. Wahrscheinlich hemmen die genannten Stoffe dadurch, daß sie mit einem für die Annäherung des Enzyms an sein Substrat günstigen Adsorbens in Konkurrenz treten. Da die Zeitwertquotienten (S. 49) desselben Enzympräparates für verschiedene Substrate (Olivenöl, Methylbutyrat und Triazetin) gleich gefunden wurden, so liegt kein Grund für die Annahme vor, daß in der Pankreasdrüse verschiedene Lipasen vorhanden sein würden¹.

Wie wir oben gesehen haben, sind nach WILLSTÄTTER und Mitarbeitern die Pankreaslipase und die Magenlipase wahrscheinlich nicht als verschiedene Enzyme zu betrachten. Dagegen scheint nach Untersuchungen, die auch in WILLSTÄTTERS Laboratorium ausgeführt wurden, ein ausgeprägter Unterschied vorhanden zu sein zwischen der Pankreaslipase und einer aus der Leber erhaltenen Lipase. Einmal geben die Erscheinungen der Aktivierung und der Hemmung ein vollkommen verschiedenes Bild in den beiden Fällen. Diejenigen Stoffe, welche das Pankreasenzym aktivieren, versagen beim Leberenzym oder wirken sogar hemmend. Dann verhalten sich die beiden Enzyme verschieden zu demselben Substrate und besonders zu razemischen Estern der Mandelsäuregruppe, indem dieselben die Komponenten von entgegengesetztem Drehungsvermögen zunächst angreifen. So wird in dem razemischen Mandelsäureäthylester die linksdrehende Komponente von der Pankreaslipase zunächst verseift, während die Leberlipase zunächst die rechtsdrehende zersetzt².

Die fettspaltende Wirkung des Pankreassaftes kann auf folgende Weise gezeigt werden. Man schüttelt Olivenöl mit Natronlauge und Äther, hebt die Ätherschicht ab und filtriert sie, wenn nötig, schüttelt den Äther wiederholt mit Wasser und verdunstet ihn dann bei gelinder Wärme. In dieser Weise erhält man als Rückstand ein völlig neutrales, von Fettsäuren freies Fett, welches, in säurefreiem Alkohol

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 125, 93 (1922); 129, 1; 133, 229, 247 (1923). ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 138, 216 (1924).

gelöst, Alkannatinktur nicht rot färbt. Wird solches Fett mit ganz frischem, alkalischem Pankreassaft oder mit einer frisch bereiteten, mit ein wenig Alkali versetzten Infusion der ganz frischen Drüse oder auch mit einem frisch bereiteten, schwach alkalischen Glycerinextrakte der ebenfalls ganz frischen Drüse (9 Teile Glycerin und 1 Teil Sodalösung von 1% auf je 1 g Drüsenmasse) gemischt, etwas Lackmuskintur zugesetzt und dann das Gemenge auf + 37° C erwärmt, so sieht man die alkalische Reaktion nach und nach abnehmen und zuletzt in eine saure umschlagen. Diese saure Reaktion rührt daher, daß das Neutralfett von dem Enzyme in Glycerin und freie Fettsäure zerlegt wird. Ein sehr viel geübtes Verfahren besteht darin, daß man durch Titration den Säuregrad des Gemenges vor und nach der Einwirkung des Saftes, bzw. der Infusion bestimmt. Eine andere neuerdings oft angewandte Methode ist die von RONA und MICHAELIS angegebene stalagmometrische, die auf der Zunahme der Oberflächenspannung bei der Hydrolyse von Mono- und Tributyrin beruht¹.

Die Fettsäuren, welche durch eine Wirkung des Pankreassaftes abgespalten worden sind, verbinden sich im Darne mit Alkalien zu Seifen, welche auf das Fett kräftig emulgierend wirken, und der Pankreassaft soll hierdurch von großer Bedeutung für die Emulgierung und die Aufsaugung des Fettes sein.

Über die synthetische Wirkung von Pankreaslipase siehe S. 47.

Das Trypsin. Die von BERNARD beobachtete, vor allem aber von CORVISART² bewiesene, eiweißverdauende Wirkung des Pankreassaftes rührt von einem besonderen, von KÜHNE Trypsin genannten Enzyme her. Dieses Enzym kommt indessen, wie oben auseinandergesetzt wurde, in der Drüse regelmäßig nicht als solches, sondern als Trypsinogen vor. Nach ALBERTONI³ findet sich dieses Zymogen in der Drüse im letzten Drittel des intrauterinen Lebens. Dem Trypsin mehr oder weniger nahestehende Enzyme finden sich übrigens in anderen Organen, ferner sehr verbreitet im Pflanzenreiche⁴, in der Hefe und bei höheren Pflanzen, und werden auch von verschiedenen Bakterien gebildet. Die im Pflanzenreiche vorkommenden trypsinähnlichen Enzyme sind jedoch nach VINES ein Gemenge von „Peptasen“, welche das Eiweiß in Pepton umsetzen und „Ereptasen“, welche die Peptone in Aminosäuren spalten.

Wie man für andere Enzyme sog. Antienzyme kennt, so gibt es auch die Trypsinwirkung hemmende Substanzen, und zwar nicht nur im Darmkanale, sondern auch im Blutserum (siehe S. 49 ff.). Über die Möglichkeit, Antitrypsine auf immunisatorischem Wege zu erzeugen, sind die Angaben streitig.

Das Trypsin ist bisher ebensowenig als andere Enzyme in reinem Zustande dargestellt worden. Über seine Natur weiß man also nichts Sicheres; wie man es bisher gewonnen hat, zeigt es aber ein wechselndes Verhalten (KÜHNE, KLUG, LEVENE, MAYS u. a.). Es scheint jedenfalls nicht ein Nukleoprotein zu sein, und man hat ferner auch Trypsin erhalten, welches nicht die Biuretreaktion gab (KLUG, MAYS, SCHWARZSCHILD). Das Trypsin löst sich in Wasser und Glycerin, das Trypsin KÜHNES war indessen in Glycerin unlöslich. Gegen Wärme ist es empfindlich und schon bei Körpertemperatur zersetzt es sich allmählich (VERNON, MAYS)⁵. Am besten hält es sich in neutraler Lösung. Gegenwart von Eiweiß oder Albumosen wirkt bis zu einem gewissen Grade schützend beim Erhitzen einer alkalischen Trypsinlösung, was auch durch neuere Untersuchungen (BAYLISS, VERNON) bestätigt worden ist. Die einfacheren Spaltungsprodukte zeigen in noch höherem Grade eine derartige Schutzwirkung (VERNON)⁶. Das Trypsinogen

¹ Bioch. Zeitschr. **31**, 345 (1911). ² Gaz. hebdomadaire. 1857, Nr. 15, 16, 19. Zit. nach BUNGE, Lehrb. 4. Aufl., S. 185. ³ Vgl. MALYS Jahresb. 8, 254. ⁴ Man vgl. hierüber namentlich die Arbeiten von VINES, Annals of Botany **16**, **17**, **18**, **19**, **22** u. **23** und OPPENHEIMER, Die Fermente. 4. Aufl., 1913. ⁵ KÜHNE, Verh. d. naturh.-med. Vereins zu Heidelberg (N. F.) **1**, H. 3; KLUG, Math.-naturw. Ber. aus Ungarn **18**, 1902; LEVENE, Amer. Journ. of Physiol. **5**; MAYS, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**; VERNON, Journ. of Physiol. **28** u. **29**; SCHWARZSCHILD, HCFMEISTERS Beiträge **4**. ⁶ BAYLISS, Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg **11**, Supplbd.; VERNON, Journ. of Physiol. **31**.

ist nach einstimmigen Angaben mehrerer Forscher widerstandsfähiger gegen Alkali als das Trypsin. Von Magensaft und schon von Verdauungssalzsäure allein wird das Trypsin allmählich vernichtet.

Die Reindarstellung des Trypsins ist von verschiedenen Forschern versucht worden. Die eingehendsten Arbeiten in dieser Richtung rühren von KÜHNE und MAYS her. Von dem letzteren sind verschiedene Methoden versucht worden, auf die indessen hier nicht eingegangen werden kann. Ein sehr reines Präparat erhielt er durch kombinierte Aussalzung mittelst NaCl und MgSO₄. Sehr wirksame und lange Zeit (nach der Erfahrung HAMMARSTENS mehr als 20 Jahre) haltbare Lösungen erhält man durch Extraktion mit Glycerin (HEIDENHAIN)¹. Eine kräftig wirkende aber unreine Infusion erhält man nach einigen Tagen, wenn man die feinzerschnittene Drüse mit Wasser, welches auf je 1 Liter 5–10 ccm Chloroform enthält (SALKOWSKI), infundiert und bei Zimmertemperatur stehen läßt. Durch anhaltende Dialyse gegen fließendes Wasser unter Zusatz von Toluol kann man solche Infusionen fast eiweißfrei erhalten.

Wie andere Enzyme ist das Trypsin durch seine Wirkung charakterisiert, und diese Wirkung besteht darin, daß es bei alkalischer, neutraler und sogar äußerst schwach saurer Reaktion Eiweiß zu lösen und in einfacherer Produkte, Mono- und Diaminosäuren, Tryptophan u. a. zu spalten vermag. Diese Wirkung hatte man wenigstens bisher als für das Trypsin charakteristisch angesehen. Neuere Untersuchungen deuten aber darauf hin, daß diese Wirkungen vielleicht nicht von einem einzigen Enzym herrühren, sondern durch ein Zusammenwirken mehrerer Enzyme zustande kommen.

Es ist nämlich trotz gegenteiliger Angaben (MAYS) kaum daran zu zweifeln, daß in der Pankreasdrüse außer dem Trypsin auch ein erepsinähnliches Enzym vorkommt (BAYLISS und STARLING, VERNON). Nach VERNON² wirkt dieses Erepsin kräftig auf Pepton und nach ihm soll die peptonspaltende Wirkung einer Pankreasinfusion größtenteils durch das Erepsin bedingt sein. Das Pankreas enthält außerdem auch eine Nuklease (vgl. S. 385), deren Beziehung zum Pankreaserepsin noch unklar ist.

Die folgenden Angaben über die Wirkungen des Trypsins gelten mit der Reservation, daß das sog. Trypsin vielleicht kein einheitliches Enzym ist.

Die Wirkung des Trypsins auf Eiweiß ist am leichtesten bei Anwendung von Faserstoff zu demonstrieren. Von diesem Eiweißkörper werden nämlich bei 37–40° C sehr bedeutende Mengen schon von äußerst wenig Trypsin gelöst. Hierbei ist es jedoch nötig, stets eine Kontrollprobe mit Fibrin allein, mit oder ohne Alkalizusatz, zu machen. Das Fibrin wird von dem Trypsin ohne Fäulnisercheinungen gelöst; die Flüssigkeit riecht nicht unangenehm, etwa nach Bouillon. Um die Fäulnis vollständig auszuschließen, muß man jedoch der Flüssigkeit etwas Thymol, Chloroform oder Toluol zusetzen. Die Trypsinverdauung unterscheidet sich, abgesehen von Verschiedenheiten bezüglich der Verdauungsprodukte, wesentlich von der Pepsinverdauung dadurch, daß jene vorzüglich bei neutraler oder alkalischer Reaktion, dagegen nicht bei den für die Pepsinverdauung günstigen Säuregraden vonstatten geht, und weiter dadurch, daß das Eiweiß bei der Trypsinverdauung ohne vorheriges Aufquellen gelöst oder gleichsam angefressen wird.

Da das Trypsin, wie man allgemein angibt, nicht bloß Eiweiß, sondern auch andere Proteinsubstanzen, wie den Leim, verdaut, kann man zum Nachweis des Trypsins auch Leim verwenden. Die Verflüssigung von gehörig desinfizierter Gelatine nach dem Verfahren von FERMI³ ist deshalb auch ein sehr empfindliches Reagens auf Trypsin und tryptische Enzyme. Man hat auch andere Vorschriften zur Anwendung von Leim bei der Trypsinprobe gegeben.

¹ PFLÜGERS Arch. 10. ² BAYLISS und STARLING, Journ. of Physiol. 30; VERNON ebenda 30 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 50; MAYS ebenda 49 u. 51. ³ Arch. f. Hyg. 12 u. 55.

In Anbetracht der Beobachtung von ASCOLI und NEPPI, daß ein auf Fibrin oder anderes Eiweiß nicht wirkendes Trypsin noch Leim verdauen kann, dürfte es jedoch angemessen sein, nie mit Leim oder Eiweiß allein, sondern mit beiden auf die Anwesenheit von Trypsin zu prüfen¹.

Zur quantitativen Trypsinbestimmung durch Messung der Verdauungsgeschwindigkeit verwendet man allgemein das bei der Pepsinverdauung beschriebene MERTSche Verfahren. Eine andere Methode ist die von H. R. WEISS, welche darin besteht, daß man den Stickstoffgehalt des Filtrates nach der Koagulation im Sieden mit Essigsäurezusatz bestimmt. LÖHLEIN empfiehlt die von VOLHARD zur Pepsinbestimmung ausgearbeitete Titriermethode und hat Vorschriften für die Anwendung derselben gegeben. JACOBY empfiehlt die Anwendung von RIZIN und GROSS ein von ihm auf die Fällbarkeit des Kaseins durch Säure gegründetes Verfahren. BAYLISS verfolgte den Verlauf der Verdauung durch Messung der elektrischen Leitfähigkeit und F. WEISS² bestimmt die Menge des durch Gerbsäure nicht fällbaren Stickstoffes. Für die Bestimmung des Umsatzes kann auch die Formoltitrierung mit Vorteil angewandt werden (Kapitel 2).

Neuerdings ist von WILLSTÄTTER und WALDSCHMIDT-LEITZ die Bestimmung der Spaltungsprodukte des Eiweißes durch Titrierung mit Alkali in alkoholischer Lösung und mit Phenolphthalein als Indikator ausgeführt worden. In 50%iger alkoholischer Lösung wurden die Polypeptide und in 97%iger die Aminosäuren bestimmt³.

Auf die Geschwindigkeit der Trypsinverdauung übt die Reaktion einen großen Einfluß aus. Die optimale Reaktion bei der tryptischen Wirkung wird verschieden angegeben und dürfte wohl von der Natur des angewandten Substrates abhängig sein. S. PALITSCH und L. E. WALBUM erhielten, indem sie die Erstarrungsfähigkeit des Leims zum Maßstab der Verdauung machten, bei 37° $C_H = 2 \times 10^{-10}$. K. MEYER fand mit Kasein als Substrat die ungefähre Ziffer $C_H = 10^{-8}$, und MICHAELIS und DAVIDSONH⁴ fanden für die Umsetzung von Pepton $C_H = 10^{-8}$. WALDSCHMIDT-LEITZ fand die optimale Einwirkung auf Gelatine bei $p_H = 8,2-8,7$ ⁵.

Daß die Galle überhaupt günstig auf die Trypsinverdauung einwirkt, ist von vielen Forschern, in neuerer Zeit von BRUNO, ZUNTZ und USSOW u. a.⁶ behauptet worden. Nach H. WEISS⁷ stören die Alkalisalze der Halogene die Trypsinverdauung nur wenig, am stärksten das NaCl. Die Sulfate wirken erheblich stärker hemmend als die Chloride. Die Beschaffenheit des Eiweißes ist auch von Bedeutung. Ungekochtes Fibrin wird im Verhältnis zu den meisten anderen Eiweißstoffen so außerordentlich rasch gelöst, daß die Verdauungsversuche mit rohem Fibrin fast eine unrichtige Vorstellung von der Fähigkeit des Trypsins, geronnene Eiweißkörper im allgemeinen zu lösen, geben. Zum Teil dürfte wohl dies daran liegen, daß das Fibrin selbst nach den Beobachtungen vieler Forscher ein bei alkalischer Reaktion wirkendes proteolytisches Enzym enthält⁸. Gekochtes Fibrin wird viel schwerer verdaut. Bemerkenswert ist die Resistenz einiger nativen Eiweißlösungen, wie Serumalbumin, Blutserum überhaupt und Eierklar gegen die Wirkung des Trypsins. Hierüber sowie über die Hemmung der Trypsinwirkung siehe Kapitel 1, S. 49 ff.

Die Produkte der Trypsinverdauung. Bei der Verdauung entstehen aus den Eiweißstoffen, die schon im Kapitel 2 erwähnten Produkte. Bei der

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 56. ² H. WEISS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 40; LÖHLEIN, HOFMEISTERS Beiträge 7; JACOBY, Bioch. Zeitschr. 10; GROSS, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 58; BAYLISS, Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg 11, Supplbd. u. Journ. of Physiol. 36; F. WEISS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 31, 78 (1900). ³ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 54, 2988 (1921). ⁴ PALITSCH und WALBUM, Bioch. Zeitschr. 47, 1 (1912); MEYER, Bioch. Zeitschr. 32, 274 (1911); MICHAELIS und DAVIDSONH, Bioch. Zeitschr. 36, 280 (1911). ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 132, 198 (1923). ⁶ BRUNO, Arch. de scienc. biol. de St. Pétersbourg 7; ZUNTZ und USSOW, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1900. ⁷ WEISS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 40. Vgl. auch KUDO, Bioch. Zeitschr. 15, 473 (1908). ⁸ Siehe z. B. HEDIN und MASAI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 100, 268 (1917); J. MÖLLERSTRÖM, Upsala läkaref. förh. 25, 71 (1920).

Trypsinverdauung kann die Spaltung so weit gehen, daß die Biuretreaktion aus dem Gemenge verschwindet. Dies bedeutet, wie E. FISCHER und ABDERHALDEN zeigten, jedoch nicht eine vollständige Spaltung des Eiweißmoleküls in Mono- und Diaminosäuren usw. Bei der Trypsinverdauung findet nämlich, wie ABDERHALDEN mit REINBOLD für das Edestin und mit VOEGTLIN¹ für das Kasein gezeigt hat, ein stufenweiser Abbau des Eiweißes statt, und es werden hierbei einige Aminosäuren, wie das Tyrosin und Tryptophan, leicht und vollständig, andere, wie Leuzin, Alanin, Asparagin- und Glutaminsäure langsamer und weniger leicht abgespalten, während wieder andere, wie α -Prolin, Phenylalanin und Glykokoll der abspaltenden Wirkung des Trypsins hartnäckig widerstehen. Als Atomkomplexe, welche der Trypsinwirkung widerstehen, betrachtet man die von FISCHER und ABDERHALDEN entdeckten, bei der Verdauung entstehenden polypeptidartigen Stoffe, welche die Biuretreaktion nicht geben. Diese Peptoide enthalten die Pyrrolidinkarbonsäure- und Phenylalaningruppen des Eiweißes, liefern aber auch andere Monoaminosäuren, wie Leuzin, Alanin, Glutaminsäure und Asparaginsäure. Nicht angreifbar durch Trypsin (und Pepsin) sind ferner nach ABDERHALDEN und K. GOTO mindestens gewisse Diketopiperazine. Zu den oben genannten Verdauungsprodukten kommen bei der Selbstverdauung der Drüse noch andere, wie das Oxyphenyläthylamin (EMERSON), welches wahrscheinlich unter fermentativer CO₂-Abspaltung aus dem Tyrosin entsteht, das Urazil (LEVENE), das Guanidin (KUTSCHER und OTORI), die Purinbasen, welche von den Nucleinstoffen stammen, und das Cholin, welches aus dem Lezithin entsteht (KUTSCHER und LOHMANN)². Bei nicht ganz ausgeschlossener Fäulnis treten noch andere Stoffe auf, die erst später im Zusammenhange mit den Fäulnisvorgängen im Darne näher besprochen werden können.

Die Wirkung des Trypsins auf andere Stoffe. Die Nucleoproteide und Nucleine werden von Trypsin insoweit verdaut, daß die Eiweißkomponente von der Nucleinsäure getrennt und verdaut wird. Die Nucleinsäuren können allerdings auch etwas verändert werden (ARAKI), was jedoch wahrscheinlich durch ein anderes Enzym, die Nuclease (SACHS), geschieht. Eine Spaltung der Nucleinsäuren unter Abscheidung von Phosphorsäure und Purinbasen scheint nach IWANOFF³ nicht durch das Trypsin zustande zu kommen. Diese Spaltung geschieht erst durch Einwirkung von Nuclease oder Erepsin (vgl. S. 385). Der Leim wird von dem Pankreassaft gelöst und verdaut. Eine Spaltung unter Abscheidung von Glykokoll und Leuzin soll hierbei jedoch nicht (KÜHNE und EWALD) oder jedenfalls nur in sehr geringem Umfange stattfinden (REICH-HERZBERGE)⁴.

Die leimgebende Substanz des Bindegewebes wird nicht direkt, sondern erst wenn sie zuvor in Säure gequollen oder durch Wasser von +70° C zum Schrumpfen gebracht worden, von dem Trypsin gelöst. Bei der Einwirkung des Trypsins auf hyalinen Knorpel lösen sich die Zellen und die Kerne bleiben zurück. Die Grundsubstanz erweicht und zeigt ein undeutlich konturiertes Netzwerk von kollagener Substanz (KÜHNE und EWALD). Die elastische Substanz, die strukturlosen Membranen und die Membran der Fettzellen werden ebenfalls gelöst. Parenchymatöse Organe, wie die Leber und die Muskeln, werden bis auf Kernreste, Bindegewebe, Fettkörnchen und Reste des Nervengewebes gelöst. Sind die Muskeln gekocht, so wird das Bindegewebe ebenfalls

¹ ABDERHALDEN mit REINBOLD, Zeitschr. f. physiol. Chem. 44 u. 46, mit VOEGTLIN ebenda 53. ² FISCHER und ABDERHALDEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 39; ABDERHALDEN und GOTO, Fermentforschung 7, 169 (1923); EMERSON, HOFMEISTERS Beiträge 1; LEVENE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 37; KUTSCHER und LOHMANN ebenda 39; KUTSCHER und OTORI ebenda 43 und Zentralbl. f. Physiol. 18. ³ IWANOFF, Zeitschr. f. physiol. Chem. 39 (wo man die Literatur findet); SACHS ebenda 46. ⁴ KÜHNE und EWALD, Verh. d. naturh.-med. Vereins zu Heidelberg (N. F.) 1; REICH-HERZBERGE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 34.

gelöst. Muzin wird gelöst und gespalten; auf Chitin und Hornsubstanz scheint das Trypsin dagegen ohne Wirkung zu sein. Oxyhämoglobin wird von dem Trypsin unter Abspaltung von Hämatin zersetzt. Aus Dijodtyrosin soll Trypsin große Mengen von Jodwasserstoff abspalten (OSWALD)¹. Auf Fett und Kohlehydrate wirkt das Trypsin nicht.

Von besonders großem Interesse ist die Einwirkung des Trypsins auf einfach gebaute, ihrer Konstitution nach bekannte Stoffe, wie Säureamide und Polypeptide. In dieser Hinsicht liegen einige, schon etwas ältere Untersuchungen von GULEWITSCH, GONNERMANN, SCHWARZSCHILD² vor. Ein ganz besonderes Interesse bieten aber die von FISCHER und ABDERHALDEN wie von dem letzteren und seinen Mitarbeitern³ ausgeführten Untersuchungen dar. Siehe hierüber S. 49, sowie 395 u. 396.

Pankreaslab ist ein in der Drüse und im Saft gefundenes Enzym, welches neutrale oder alkalische Milch zum Gerinnen bringt (KÜHNE und ROBERTS u. a.). Dieses Enzym ist nach der PAWLOWSCHEN Schule identisch mit dem Trypsin, und hierfür spricht teils die bezüglich der Wirkungen beider Enzyme gefundene Parallelität teils der Umstand, daß beide durch Enterokinase oder Kalksalze gleichzeitig aus den Zymogenen aktiviert werden (DELEZENNE, WOHLGEMUTH)⁴.

Pankreassteine. Die von BALDONI untersuchten Konkremente aus einer zystischen Erweiterung des Ductus Wirsungianus eines Mannes enthielten in 100 Teilen: Wasser 34,4, Asche 126,7, Albuminsubstanzen 34,9, freie Fettsäuren 133, Neutralfette 134, Cholesterin 70,9, Seifen und Pigmente 499,1. Über Pankreaskonkremente beim Rinde liegen Mitteilungen von SCHEUNERT und BERGHOLZ⁵ vor.

In bezug auf die Bedeutung des Pankreas für die Glykolyse wird auf Kapitel 8 hingewiesen.

V. Die chemischen Vorgänge im Darne.

Die Wirkungen, welche einem jeden Verdauungssekrete an sich zukommen, können unter Umständen durch Beimengung von anderen Verdauungsflüssigkeiten aus verschiedenen Gründen, zum Teil auch durch die Wirkung der Enzyme aufeinander⁶, wesentlich verändert werden. Hierzu kommt noch, daß den in den Darm sich ergießenden Verdauungsflüssigkeiten noch eine andere Flüssigkeit, die Galle, sich beimengt. Es ist also im voraus zu erwarten, daß das Zusammenwirken dieser sämtlichen Flüssigkeiten die im Darne verlaufenden chemischen Vorgänge komplizieren wird.

Da die Säure des Magensaftes auf das Ptyalin zerstörend wirkt, dürfte wohl dieses Enzym, selbst nachdem die Säure des Magensaftes im Darne neutralisiert worden ist, keine weitere diastatische Wirkung entfalten können. ROGER und SIMON⁷ glauben allerdings eine Reaktivierung des durch Magensaft unwirksam gemachten Speichels durch den Pankreassaft beobachtet zu haben; aber diese Untersuchungen scheinen nicht völlig beweisend zu sein. Die Galle hat, wenigstens bei einigen Tieren, eine schwach diastatische Wirkung, die wohl an und für sich von keiner wesentlichen Bedeutung sein dürfte, die aber jedoch zeigt, daß die Galle nicht einen hinderlichen, sondern eher einen förderlichen Einfluß auf die

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 62, 432 (1909). ² HOFMEISTERS Beiträge 4, wo auch die anderen Arbeiten zitiert sind. ³ FISCHER und BERGELL, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 36 u. 37 und ABDERHALDEN, Sitz.-Ber. d. kgl. preuß. Akad. d. Wiss. Berlin 1905. Die Arbeiten von ABDERHALDEN und Mitarbeitern, die nicht alle gesondert zitiert werden können, findet man in Zeitschr. f. physiol. Chem. 47, 48, 49, 51, 52, 53, 54, 55, 57. ⁴ KÜHNE und ROBERTS, MALYS Jahrb. 9; vgl. auch EDKINS, Journ. of Physiol. 12 (Literaturangaben); DELEZENNE, Compt. rend. soc. biol. 62 u. 63; WOHLGEMUTH, Bioch. Zeitschr. 2. ⁵ BALDONI, MALYS Jahrb. 29, 353; SCHEUNERT und BERGHOLZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 52. ⁶ Vgl. WRÓBLEWSKI und Mitarbeiter, HOFMEISTERS Beiträge 1. ⁷ Compt. rend. soc. biol. 62.

energische, diastatische Wirkung des Pankreassaftes ausübt. Es haben in der Tat auch mehrere Forscher¹ eine fördernde Wirkung der Galle auf die diastatische Wirkung von Pankreasinfusen beobachtet. Hierzu kommt noch die Wirkung der im Darne regelmäßig und in der Nahrung bisweilen vorkommenden Mikroorganismen, welche teils eine diastatische Wirkung entfalten und teils eine Milchsäure- und Buttersäuregärung hervorrufen können. Die aus der Stärke entstandene Maltose wird im Darne in Glukose umgesetzt. Ebenso wird der Rohrzucker und wenigstens bei gewissen Tieren der Milchzucker im Darne invertiert. Daß die Zellulose im Hundeorganismus nicht verdaut werden kann, scheint festzustehen². Nach H. LOHRISCH sollen beim Menschen von der eingeführten Zellulose und Hemizellulose durchschnittlich 50% verdaut und hierbei die entsprechenden Zucker gebildet werden. Daß die Zellulose im Darne durch die Einwirkung von Mikroorganismen zum Teil auch einer Gärung unter Bildung von Sumpfgas, Essigsäure und Buttersäure unterliegen kann, ist besonders von TAPPEINER gezeigt worden; man weiß aber nicht, wie groß der in dieser Weise zerfallende Teil der Zellulose ist³.

Die Galle hat, wie von MOORE und ROCKWOOD⁴ und dann insbesondere von PFLÜGER gezeigt wurde, in hohem Grade die Fähigkeit, Fettsäuren, namentlich Ölsäure, die selbst ein Lösungsmittel für andere Fettsäuren ist, zu lösen, und hierdurch wird sie, wie später näher auseinandergesetzt werden soll, von großer Bedeutung für die Fettsorption. Von großer Bedeutung ist es ferner, daß die Galle unter Umständen, wie zuerst NENCKI und RACHFORD⁵ gezeigt haben, und, wie neuerdings von WILLSTÄTTER und Mitarbeitern bestätigt wurde (S. 392), die fettspaltende Wirkung der Lipase fördert. Der bei dieser Spaltung wirksame Bestandteil der Galle sind die gallensauren Salze (v. FÜRTH und SCHÜTZ)⁶ und die hierbei freigewordenen Fettsäuren können mit dem Alkali des Darm- und Pankreassaftes und der Galle zu Seifen sich verbinden, welche für die Emulgierung des Fettes von großer Bedeutung sind.

Setzt man einer Sodalösung von etwa 1–3% Na₂CO₃ reines, wirklich neutrales Olivenöl in nicht zu großer Menge zu, so erhält man erst bei kräftigem Schütteln eine, nicht dauerhafte Emulsion. Setzt man dagegen zu einer anderen, gleich großen Quantität derselben Sodalösung dieselbe Menge von gewöhnlichem käuflichem Olivenöl (welches stets freie Fettsäuren enthält), so braucht man nur das Gefäß vorsichtig umzustülpen, so daß die beiden Flüssigkeiten gemischt werden, um sogleich eine, von einer äußerst feinen und dauerhaften Emulsion milchähnliche Flüssigkeit zu erhalten. Die freien Fettsäuren des stets etwas ranzigen, käuflichen Öles verbinden sich mit dem Alkali zu Seifen, welche ihrerseits die Emulgierung bewirken⁷. Die emulgierende Wirkung der durch den Pankreassaft abgespaltenen Fettsäuren kann durch das regelmäßige Vorkommen von freien Fettsäuren in der Nahrung wie auch durch Abspaltung von fetten Säuren aus Neutralfett im Magen (vgl. S. 372) unterstützt werden.

Die Galle kann zwar bei künstlichen Verdauungsversuchen die Pepsinverdauung vollständig verhindern, indem sie dem Aufquellen des Eiweißes

¹ MARTIN und WILLIAMS, Proc. roy. soc. 45 u. 48; BUGLIA, Bioch. Zeitschr. 25. ² SCHEUNERT, Zit. nach bioch. Zentralbl. 10, 71; vgl. auch LOHRISCH, Zeitschr. f. physiol. Chem. 69, 143 (1910), sowie auch bioch. Zentralbl. 8, 334. ³ Über die Verdauung der Zellulose vgl. man HENNEBERG und STROHMANN, Zeitschr. f. Biol. 21, 613; v. KNIRRIEM ebenda S. 67; V. HORMEISTER, Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. 11; WEISKE, Zeitschr. f. Biol. 22, 373; TAPPEINER ebenda 20 u. 24; MALLÉVRE, PFLÜGERS Arch. 49; OMELIANSKY, Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg 7; E. MÜLLER, PFLÜGERS Arch. 83; LOHRISCH, Zeitschr. f. physiol. Chem. 47 (Literatur); PRINGSHEIM, Ibid. 78, 266 (1912). ⁴ Proc. roy. soc. 60 und Journ. of Physiol. 21. Bezüglich der Arbeiten PFLÜGERS vgl. man Abschnitt Resorption. ⁵ NENCKI, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 20; RACHFORD, Journ. of Physiol. 12. ⁶ Zentralbl. f. Physiol. 20. ⁷ BRÜCKE, Wien. Sitz.-Ber. 61, Abt. 2; GAD, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1878; LOEVENTHAL ebenda 1897.

hinderlich ist. Ein Eindringen von Galle in den Magen während der Verdauung scheint dagegen, wie mehrere Forscher, namentlich ODDI und DASTRE¹, gezeigt haben, zu keinerlei Störungen Veranlassung zu geben. Nach BOLDYREFF² soll bei anhaltendem Hungern, bei Verfütterung von Fett und fettreicher Nahrung wie auch bei enorm großer Säuremenge ein Gemenge von Galle, Pankreassaft und Darmsaft in den Magen leicht hineintreten (vgl. S. 376). Bei fettreicher Nahrung, welche die Magensaftabsonderung und die motorische Arbeit des Magens hemmt, soll hierdurch sogar im Magen eine Verdauung durch dieses alkalische Gemenge geschehen können.

Die Galle selbst hat bei neutraler oder alkalischer Reaktion keine nennenswerte lösende Wirkung auf das Eiweiß, aber dennoch kann sie auf die Eiweißverdauung im Darne Einfluß üben. Durch das Alkali der Galle und des Pankreassaftes wird nämlich die saure Reaktion des in den Darm eingetretenen Mageninhaltes zum Teil oder vollständig neutralisiert, infolgedessen die Pepsinverdauung nicht weiter vonstatten gehen kann. Nach BAUMSTARK und COHNHEIM soll indessen Bindegewebe auch jenseits des Pylorus im Darm durch Pepsinsalzsäure verdaut werden³. Die Wirkung des Pankreassaftes wird aber, wie bereits erwähnt wurde, von der Galle nicht gestört, selbst nicht bei einer von organischen Säuren herrührenden schwach sauren Reaktion; im Gegenteil wird die Wirkung des Trypsins durch die Galle unterstützt. Der gallehaltige, schwach saure Darminhalt von während der Verdauung getöteten Hunden zeigt in der Tat auch regelmäßig eine kräftig verdauende Wirkung auf Eiweiß.

Ein beim Zusammentreffen des sauren Mageninhaltes mit der Galle etwa entstehender Niederschlag von Eiweiß und Gallensäuren löst sich wieder leicht — zum Teil schon bei saurer Reaktion — in einem Überschuß von Galle, wie auch in dem bei der Neutralisation der Salzsäure des Magensaftes entstandenen Chlornatrium. Aus dem Grunde findet man auch regelmäßig keinen solchen Niederschlag im Darne. Es ist übrigens zweifelhaft, ob beim Menschen, bei welchem die Ausführungsgänge der Galle und des Pankreassaftes nebeneinander einmünden und bei welchem infolgedessen der saure Mageninhalt wahrscheinlich sogleich beim Zutritte der Galle zum Teil neutralisiert wird, überhaupt eine Ausfällung von Eiweiß durch die Galle im Darne vorkommen kann.

Neben den in dem Vorigen besprochenen, durch Enzyme vermittelten Prozessen verlaufen jedoch in dem Darne auch Prozesse anderer Art, die von Mikroorganismen vermittelten Gärungs- und Fäulnisvorgänge. Diese verlaufen weniger intensiv in den oberen Teilen des Darmes, nehmen aber gegen den unteren Teil desselben an Intensität zu, um endlich in dem Dickdarne und Enddarne in dem Maße, wie das gärunsfähige Material verbraucht und das Wasser durch die Resorption entfernt wird, wieder an Stärke abzunehmen. In dem Dünndarne, wenigstens beim Menschen, werden zwar Kohlehydrate aber kaum Eiweiß durch Mikroben zersetzt. MACFADYEN, M. NENCKI und N. SIEBER⁴ haben einen Fall von Anus praeter naturalis beim Menschen untersucht, in welchem gerade das in das Cökum einmündende Ende des Ileum exzidiert worden war, und sie konnten also den aus der Fistel ausfließenden Inhalt, nachdem er der Einwirkung der ganzen Dünndarmschleimhaut unterworfen worden war, untersuchen. Der von Bilirubin gelb bis gelbbraun gefärbte Speisebrei reagierte sauer und hatte bei gemischter aber vorwiegend animalischer Kost einen Säuregrad, der, auf Essigsäure bezogen, als Mittel etwa 1⁰/₁₀₀ betrug. Der Inhalt war in der Regel fast geruchlos, von etwas brenzlichem und an flüchtige Fettsäuren erinnerndem, seltener schwach fauligem, an Indol erinnerndem Geruch. Die wesentlichste Säure war

¹ ODDI, Ref. im Zentralbl. f. Physiol. 1, 312; DASTRE, Arch. de Physiol. (5) 2, 316.

² Zentralbl. f. Physiol. 18, 457; PFLÜGERS Arch. 121; vgl. S. 453 u. 454. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 65, 477 (1910). ⁴ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 28.

Essigsäure, neben ihr kamen aber auch Gärungsmilche und Paramilchsäure flüchtige Fettsäuren, Bernsteinsäure und Gallensäuren vor. Koagulables Eiweiß, Peptone, Muzin, Dextrin, Zucker und Alkohol waren vorhanden. Leuzin und Tyrosin konnten dagegen nicht aufgefunden werden.

Nach den genannten Forschern wird im menschlichen Dünndarm das Eiweiß gar nicht oder ausnahmsweise in ganz geringer Menge durch Mikroben zersetzt. Die im Dünndarm vorhandenen Mikroben zersetzen vorzugsweise die Kohlehydrate unter Bildung von (Äthylalkohol und) gewissen der eben genannten organischen Säuren.

Weitere Untersuchungen von JAKOWSKY und von AD. SCHMIDT¹ führten ebenfalls zu dem Schlusse, daß beim Menschen die Eiweißgärung hauptsächlich im Dickdarm stattfindet, und ähnlich ist das Verhalten auch bei Fleischfressern. Bei diesen hat man durch Untersuchung des Inhaltes in verschiedenen Abschnitten des Darmes wie auch durch Anlegung von Fisteln an den verschiedensten Teilen des Darmkanals der Darmverdauung näher folgen können. In dieser Hinsicht haben wiederum PAWLOW und seine Schüler, besonders aber LONDON² und seine Mitarbeiter unsere Kenntnisse wesentlich erweitert.

Bezüglich der Eiweißverdauung hat man hierbei gefunden, daß dieselbe sowohl nach Verfütterung von Fleisch wie von Brot oder gewissen Eiweißstoffen so vollständig im Magen und Dünndarm geschieht, daß bei dem Übergange des Inhaltes in das Cökum alles Eiweiß verdaut und resorbiert worden ist. Eine Ausnahme macht jedoch z. B. das ungekochte Hühnereiweiß, welches schwerverdaulich ist. In Versuchen mit solchem Eiweiß konnten LONDON und SULEIMA aus einer Ileumfistel (2—3 cm vor dem Cökum) 73% des koagulierbaren Eiweißes wiedergewinnen. Das Elastin wird nach LONDON im Dünndarme langsamer als andere Proteinstoffe verdaut³. KUTSCHER und SEEMANN, ABDERHALDEN, LONDON und Mitarbeiter⁴ haben ferner gefunden, daß im Darne regelmäßig auch abiurete Produkte und Aminosäuren, wahrscheinlich infolge der kombinierten Wirkung von Trypsin und Erepsin, abgespalten werden. Solche Säuren kommen allerdings nur in geringer Menge vor, hieraus lassen sich aber keine Schlüsse bezüglich der Größe der Aminosäureabspaltung ziehen, da man nicht auch die Größe ihrer Resorption kennt. Auch bei der Eiweißverdauung im Darne scheint nach ABDERHALDEN, LONDON, OPPLER und REEMLIN⁵, ähnlich wie bei den künstlichen Verdauungsversuchen mit Trypsin, ein stufenweiser Abbau derart stattzufinden, daß gewisse Aminosäuren, wie z. B. das Tyrosin, früher als andere abgespalten werden. ZUNZ fand das Endresultat des Proteinabbaues im Dünndarme dasselbe bei Brotaufnahme wie bei Fleischnahrung⁶. LONDON, SCHITTENHELM und WIENER fanden, daß im unteren Jejunum und Ileum eine Aufspaltung von Nukleinsäure unter Bildung von Nukleosiden vor sich geht⁷.

Die unter der Einwirkung des Magensaftes entstandenen Abbauprodukte des Eiweißes können übrigens nach LONDON⁸ ohne vorgängigen, mehr tiefgehenden Abbau durch den Pankreassaft resorbiert werden, und der weitere Abbau im Darne scheint also mehr im Interesse der Assimilation als in dem der Resorption zu geschehen.

Auch die Kohlehydrate und die Fette (LEVITES)⁹ können in dem Magen und Dünndarme so vollständig abgebaut werden, daß ihre Resorption vor dem

¹ JAKOWSKY, Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg 1; AD. SCHMIDT, Arch. f. Verdauungskrankh. 4. ² Die Arbeiten von LONDON und Mitarbeitern, die nicht alle gesondert zitiert werden können, findet man in Zeitschr. f. physiol. Chem. 46—57. ³ LONDON und SULEIMA, Zeitschr. f. physiol. Chem. 46; LONDON ebenda 60. ⁴ KUTSCHER und SEEMANN ebenda 34; ABDERHALDEN und LONDON, mit KAUTZSCH ebenda 48, mit L. BAUMANN ebenda 51, mit v. KÖRÖSY ebenda 53. ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 55 u. 58. ⁶ Intern. Beitr. z. Pathol. u. Therap. d. Ernährungsstörungen 2, 195, 459 (1910 u. 1911). ⁷ Zeitschr. f. physiol. Chem. 72, 459 (1911). ⁸ Ebenda 49. ⁹ Ebenda 49 u. 53.

Übergänge des Inhaltes in das Cökum abgeschlossen ist. Nach LONDON und POLOWZOWA¹ findet besonders im Duodenum eine kräftige Spaltung von Stärke, Dextrinen und Disacchariden statt, während die Resorption hier weniger kräftig ist. Die Kohlehydrate werden hier wesentlich für die in den übrigen Teilen des Dünndarmes stattfindende Resorption vorbereitet, doch wird auch in diesen Teilen, namentlich im Jejunum und den oberen Teil des Ileums, die Spaltung fortgesetzt.

Eine Fäulnis findet, wie oben gesagt, gewöhnlichenfalls nicht im Dünndarm, sondern erst im Dickdarm statt. Diese Eiweißfäulnis verläuft übrigens anders als die Trypsin- oder Erepsinverdauung. Die Zersetzung geht nämlich bei der Fäulnis bedeutend weiter und es entstehen eine Menge von Produkten, welche man vor allem durch die Untersuchungen von NENCKI, BAUMANN, BRIEGER, H. und E. SALKOWSKI und deren Schülern kennen gelernt hat. Die bei der Fäulnis von Eiweiß entstandenen Produkte sind (außer Albumosen, Peptonen, Aminosäuren und Ammoniak) Indol, Skatol, Parakresol, Phenol, Phenylpropionsäure und Phenylessigsäure, ferner Paraoxyphenylessigsäure und Hydroparakumarsäure (neben Parakresol durch die Fäulnis von Tyrosin entstanden), flüchtige fette Säuren, Kohlensäure, Wasserstoffgas, Sumpfgas, Methylmercaptan und Schwefelwasserstoff. Bei der Fäulnis von Leim entstehen weder Tyrosin noch Indol, wogegen Glykokoll dabei gebildet wird.

Von diesen Zersetzungsprodukten sind einige von besonderem Interesse infolge ihres Verhaltens innerhalb des Organismus, indem sie nämlich nach geschehener Resorption in den Harn übergehen. Einige, wie die Oxysäuren, gehen hierbei unverändert in den Harn über. Andere, wie die Phenole, gehen direkt und andere wiederum, wie Indol und Skatol, erst nach erfolgter Oxydation durch eine Synthese in Ätherschwefelsäuren über, welche mit dem Harne ausgeschieden werden (vgl. bezüglich der weiteren Details Kapitel 15). Die Menge dieser Stoffe im Harne wechselt auch mit dem Umfange der Fäulnisvorgänge im Darne, wenigstens gilt dies von den Ätherschwefelsäuren. Mit stärkerer Fäulnis wächst ihre Menge im Harne, und umgekehrt können sie, wie BAUMANN, HARLEY und GOODBODY² durch Experimente an Hunden gezeigt haben, wenn der Darm mit Arzneimitteln desinfiziert wird, aus dem Harne verschwinden oder der Menge nach vermindert werden.

Die bei den Zersetzungs Vorgängen im Darne entstehenden Gase werden im Verdauungskanaie mit der, mit Speichel und Speisen verschluckten atmosphärischen Luft gemischt. Da die Gasentwicklung bei der Zersetzung verschiedener Nährstoffe eine verschiedene ist, so muß das Gasgemenge nach verschiedener Nahrung voraussichtlich eine verschiedenartige Zusammensetzung haben. Dies ist in der Tat auch der Fall. Von Sauerstoff finden sich in den Gedärmen höchstens Spuren, was zum Teil von bei den Gärungsprozessen entstandenen reduzierenden Substanzen, welche Sauerstoff binden können, und teils und wahrscheinlich hauptsächlich von einer Diffusion des Sauerstoffes durch die Gewebe der Darmwand herrühren dürfte. Daß diese Vorgänge zum größten Teil schon im Magen stattfinden, dürfte aus dem oben (S. 380) über die Zusammensetzung der Magengase Gesagten ersichtlich sein. Stickstoff findet sich dagegen regelmäßig im Darne und er dürfte wohl hauptsächlich von der verschluckten Luft herrühren. Die Kohlensäure stammt teils von dem Mageninhalt, teils von der Eiweißfäulnis, teils von einer Buttersäuregärung der Kohlehydrate und teils von einem Freiwerden von Kohlensäure aus dem Alkalikarbonate des Pankreas- und Darmsaftes bei dessen Neutralisation durch die Salzsäure

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 56. ² BAUMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 10; HARLEY und GOODBODY, Brit. med. Journ. 1899.

des Magensaftes und die bei der Gärung entstandenen organischen Säuren her. Wasserstoff kommt in größter Menge nach Milchnahrung und in kleinster Menge bei reiner Fleischnahrung vor. Dieses Gas scheint zum größten Teil bei der Buttersäuregärung der Kohlehydrate zu entstehen, obgleich es jedoch auch bei der Eiweißfäulnis unter Umständen in reichlicher Menge auftreten kann. Die Abstammung der im Darne normalerweise vorkommenden Spuren von Methylmerkaptan und Schwefelwasserstoff aus dem Eiweiß ist unzweifelhaft. Auch das Sumpfgas kann unzweifelhaft von der Eiweißfäulnis herrühren. Hierfür sprechen besonders die großen Mengen, 26,45%, Sumpfgas, welche von RUGE¹ im Darne des Menschen nach Fleischkost gefunden wurden. Noch größere Mengen von diesem Gase fand er jedoch nach einer Hülsenfrüchte enthaltenden Nahrung, was gut mit der Beobachtung stimmt, daß das Sumpfgas durch eine Gärung von Kohlehydraten, besonders aber von Zellulose (TAPPEINER)² entstehen kann. Besonders bei den Pflanzenfressern dürfte wohl auch ein solcher Ursprung des Sumpfgases gewöhnlich sein. Ein kleiner Teil des Sumpfgases wie auch der Kohlensäure kann auch von einer Zersetzung des Lezithins herrühren (HASEBROEK)³.

Einer Fäulnis im Darne unterliegen indessen nicht nur die Bestandteile der Nahrung, sondern auch die eiweißhaltigen Sekrete und die Galle. Unter den Bestandteilen der Galle werden dabei nicht nur die Farbstoffe — aus dem Bilirubin entstehen, wie man allgemein annimmt, Urobilin und braune Farbstoffe —, sondern auch die Gallensäuren, vor allem die Taurocholsäure umgewandelt oder zersetzt. Die Glykocholsäure ist beständiger und sie findet sich deshalb bei einigen Tieren in den Exkrementen zum Teil unzersetzt wieder, während die Taurocholsäure der Zersetzung regelmäßig so vollständig anheimfällt, daß sie den Darmentleerungen gänzlich fehlt. Beim Fötus, in dessen Verdauungskanal keine Fäulnisprozesse vorkommen, findet man dagegen im Darminhalt unzersetzte Gallensäuren und Gallenfarbstoffe. Die Umwandlung des Bilirubins zu Urobilin findet nach dem oben Angeführten beim Menschen regelmäßig nicht im Dün-, sondern im Dickdarne statt.

Da im Dünndarne unter normalen Verhältnissen keine oder wenigstens keine nennenswerte Fäulnis stattfindet, und da ferner oft fast alle Nahrungseiweiß in ihm resorbiert wird, folgt hieraus, daß gewöhnlichenfalls es die eiweißreichen Sekrete und Zellen sind, welche der Fäulnis anheimfallen. Einen Beweis dafür, daß die Zellen und Sekrete einer Fäulnis unterliegen, findet man auch darin, daß die Fäulnis auch bei vollständigem Hungern fortbesteht. Bei seinen Beobachtungen an CETTI fand MÜLLER⁴, daß beim Hungern die Indikanausscheidung rasch abnahm und nach dem 3. Hungertage nicht mehr zu beobachten war, wogegen die Phenolausscheidung, welche erst herabging, so daß sie fast minimal wurde, von dem 5. Hungertage ab wieder anstieg und am 8. oder 9. Tage 3—7mal so groß wie beim Menschen unter gewöhnlichen Verhältnissen war. Bei Hunden ist dagegen während des Hungerns die Indikanausscheidung bedeutend, die Phenolausscheidung dagegen minimal. Unter den im Darne faulenden Sekreten dürfte wohl hierbei der Pankreassaft, welcher sehr leicht in Fäulnis übergeht, den hervorragendsten Platz einnehmen.

Aus dem Vorigen ergibt sich, daß die bei der Fäulnis im Darne entstehenden Produkte zum Teil dieselben sind, welche bei der Verdauung entstehen. Insoferne als bei der Fäulnis solche Produkte wie Albumosen, Peptone, Polypeptide und Aminosäuren gebildet werden, kann also die Fäulnis zum Teil im Dienste des Organismus wirksam sein. Man hat sogar in Frage gestellt (PASTEUR), ob die Verdauung überhaupt bei Abwesenheit von Mikroorganismen möglich

¹ Wien. Sitz.-Ber. 44. ² Zeitschr. f. Biol. 20 u. 24. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 12.
⁴ Berl. klin. Wochenschr. 1887.

sei. NUTTAL und THIERFELDER haben in dieser Hinsicht gezeigt, daß Meer-schweinchen, die aus dem Uterus der Mutter durch Sectio caesarea herausge-nommen wurden, in steriler Luft eine sterilisierte Nahrung (Milch oder Kekes) bei vollständigem Fehlen von Bakterien im Darmkanale gut verdauen und assimili-eren konnten, wobei sie vollkommen normal gediehen und an Gewicht zunahmen. Demgegenüber ist aber SCHOTTELIUS¹ in Versuchen an Hühnchen zu anderen Resultaten gelangt. Die steril ausgebrüteten Tiere, in steril gehaltenen Räumen mit steriler Nahrung gefüttert, hatten immer Hunger, fraßen reichlich, gingen aber in etwa der gleichen Zeit zugrunde wie Tiere ohne Nahrung. Bei Zumengung in rechter Zeit von einer Bakterienart aus Hühnerfäzes nahmen sie wieder an Gewicht zu und konnten sich erholen.

Die Bakterienwirkung im Darmkanale ist also möglicherweise für gewisse Fälle, namentlich für die Verdauung zellulosereicher Nahrung notwendig und sie kann im Interesse des Organismus wirken. Diese Wirkung kann aber auch durch die Bildung von weiteren Spaltungsprodukten einen Verlust von wert-vollem Material für den Organismus bedingen. Es ist darum von Wichtigkeit, daß die Fäulnis im Darne innerhalb gebührender Grenzen gehalten wird. Tötet man ein Tier, während die Verdauung im Darne im Gange ist, so hat der Inhalt der Dünndärme einen eigentümlichen, aber nicht fauligen Geruch. Auch der Geruch des im Dickdarne befindlichen Inhaltes ist lange nicht so stinkend wie der einer faulenden Pankreasinfusion oder eines eiweißreichen, faulenden Ge-menges. Schon hieraus kann man schließen, daß die Fäulnis im Darne gewöhn-lichenfalls lange nicht so intensiv wie außerhalb des Organismus wird.

Unter physiologischen Verhältnissen scheint also dafür gesorgt zu sein, daß die Darmfäulnis nicht zu weit geht, und diejenigen Faktoren, die hier in Betracht kommen können, dürften verschiedener Art sein. Die Resorption ist unzweifelhaft von großer Bedeutung, und es ist durch direkte Beobachtungen sichergestellt, daß die Fäulnis stärker zunimmt in dem Maße, wie die Resorption gehemmt ist und flüssige Massen in dem Darne sich anhäufen. Die Beschaffen-heit der Nahrung übt auch einen unverkennbaren Einfluß aus, und es scheint, als ob eine größere Menge von Kohlehydraten in der Nahrung der Fäulnis ent-gegenwirken würde (HIRSCHLER)². Eine besonders starke fäulnishemmende Wirkung üben nach den Erfahrungen von PÖHL, BIERNACKI, ROVIGHI, WINTER-NITZ, SCHMITZ u. a.³ auch Milch und Kefir aus. Diese Wirkung rührt nicht von dem Kasein her und sie dürfte hauptsächlich durch den Milchzucker, zum Teil auch durch die Milchsäure bedingt sein.

Eine besonders stark fäulnishemmende Wirkung hat man auch schon längst der Galle zuschreiben wollen. Diese antiputride Wirkung kommt jedoch nicht der neutralen oder schwach alkalischen Galle, welche selbst bald in Fäulnis über-geht, sondern den freien Gallensäuren, besonders der Taurocholsäure zu (MALY und EMICH, LINDBERGER)⁴. Daß die freien Gallensäuren eine stark fäulnishemmende Wirkung außerhalb des Organismus ausüben können, unterliegt keinem Zweifel, und es dürfte deshalb auch schwierig sein, ihnen eine solche Wirkung im sauer reagierenden Darminhalte abzuspochen. Nichtsdestoweniger kann die antiputride Wirkung der Galle im Darne nach den Untersuchungen von VOIT, RÖHMANN, HIRSCHLER, TERRAY, LANDAUER und ROSENBERG⁵ nicht hoch angeschlagen werden.

¹ NUTTAL und THIERFELDER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 21 u. 22; SCHOTTELIUS, Arch. f. Hyg. 34, 42 u. 67. ² HIRSCHLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 10; ZIMNITZKI ebenda 39 (Lite-ratur). ³ SCHMITZ ebenda 17, 401, wo man auch ältere Literaturangaben findet, und 19. Vgl. auch SALKOWSKI, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1893, S. 467 und SEELIG, VIRCHOWS Arch. 146 (Literaturangaben). ⁴ MALY und EMICH, Monatsh. f. Chem. 4; LINDBERGER, MALYS Jahresb. 13. ⁵ VOIT, Beitr. z. Biol., Jubiläumsschrift, Stuttgart (Cotta) 1882; RÖHMANN, PFLÜGERS Arch. 29; HIRSCHLER und TERRAY, MALYS Jahresb. 26; LANDAUER, Math. u. Naturw. Ber. aus Ungarn 15; ROSENBERG, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1901.

Um die Bedeutung der Galle für die Verdauung kennen zu lernen, hat man sie durch Anlegen von Gallen fisteln nach außen abgeleitet (SCHWANN, BLONDLOT, BIDDER und SCHMIDT¹ u. a.). Als Folgen eines solchen Eingriffes hat man regelmäßig bei fetthaltiger Nahrung eine mangelhafte Resorption des Fettes und eine von dem größeren Fettgehalte der Exkremente bedingte, hellgraue oder blasse Farbe der letzteren beobachtet. Inwieweit sonstige Abweichungen von dem Normalen nach der Gallen fisteloperation auftreten oder nicht, hängt wesentlich von der Beschaffenheit der Nahrung ab. Füttert man die Tiere mit Fleisch und Fette, so muß man gewöhnlich nach der Operation die Menge des Futters bedeutend vermehren, weil die Tiere sonst stark abmagern und sogar unter den Symptomen des Verhungerns zugrunde gehen. In diesem Falle werden auch die Exkremente regelmäßig aashaft stinkend, was man früher als einen Beweis für die fäulnishemmende Wirkung der Galle angeführt hat. Die Abmagerung und das gesteigerte Nahrungsbedürfnis rühren selbstverständlich von der mangelhaften Resorption des Fettes her, dessen hoher Verbrennungswert hierbei wegfällt und durch Aufnahme von größeren Mengen anderer Nährstoffe ersetzt werden muß. Vermehrt man die Menge des Eiweißes und des Fettes, so muß das letztere, welches ja nur sehr unvollständig resorbiert werden kann, in dem Darne sich anhäufen. Dieses Anhäufen des Fettes im Darne soll seinerseits die Einwirkung der Verdauungssäfte auf das Eiweiß erschweren, und dieses letztere fällt nun in größerer Menge als sonst der Fäulnis anheim. Hierdurch erklärt man das Auftreten von stinkenden Fäzes, welche ihre blasse Farbe eigentlich nicht dem Mangel an Gallenfarbstoffen, sondern dem Reichtume an Fett zu verdanken haben sollen (RÖHMANN, VOIT). Füttert man dagegen die Tiere mit Fleisch und Kohlehydraten, so können sie sich ganz normal verhalten und das Ableiten der Galle hat keine gesteigerte Fäulnis zur Folge. Die Kohlehydrate können nämlich ungehindert in so großen Mengen resorbiert werden, daß sie das Fett der Nahrung ersetzen, und dies ist der Grund, warum die Tiere bei einer solchen Diät nicht abmagern. Da nun ferner bei dieser Nahrung die Fäulnis im Darne trotz der Abwesenheit der Galle nicht stärker als unter normalen Verhältnissen ist, sieht man hierin einen Beweis dafür, daß die Galle im Darne keine fäulnishemmende Wirkung ausübt.

Gegen diese Schlußfolgerung könnte man einwenden, daß die Kohlehydrate an und für sich fäulnishemmend wirken und folglich sozusagen die fäulnishemmende Wirkung der Galle übernehmen könnten. Da es aber auch Fälle gibt, in welchen beim Gallen fistel hunde die Darmfäulnis bei ausschließlicher Fleischnahrung nicht gesteigert wurde², so steht es also fest, daß die Abwesenheit von Galle im Darne selbst bei fast kohlehydratfreier Nahrung nicht immer eine gesteigerte Fäulnis zur Folge hat.

Die Frage, wie die Fäulnisvorgänge im Darne unter physiologischen Verhältnissen innerhalb gebührender Grenzen gehalten werden, ist also nicht sicher zu beantworten. Daß in den oberen Teilen der Gedärme eine schwach saure Reaktion und in den übrigen die Resorption von Wasser, und daß überhaupt die verhältnismäßig große Geschwindigkeit, mit welcher der Inhalt den Dünndarm passiert und dort resorbiert wird, dabei von Belang sein können, ist wohl kaum zu bezweifeln.

Daß zwischen dem Säuregrade des Magensaftes und der Darmfäulnis Beziehungen bestehen, scheint sicher zu sein. Nachdem nämlich durch die Untersuchungen und Beobachtungen von KAST, STADELMANN, WASBUTZKI, BERNACKI und MESTER das Auftreten einer gesteigerten Darmfäulnis bei verringertem

¹ SCHWANN, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1844; BLONDLOT, zit. nach BIDDER und SCHMIDT, Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel 1852, S. 98. ² Vgl. HIRSCHLER und TERRAY l. c.

Salzsäuregehalt des Magensaftes oder bei Mangel an Salzsäure festgestellt worden war, hat ferner SCHMITZ¹ gezeigt, daß die beim Menschen durch Salzsäureeinnahme erzeugte Hyperazidität des Magensaftes umgekehrt die Darmfäulnis einschränken kann. Die Frage ist nur, ob die Reaktion im Dünndarme sauer, und zwar so stark sauer ist, daß die Fäulnis hierdurch verhindert werden kann. In dieser Hinsicht ist erstens daran zu erinnern, daß der Darminhalt jedenfalls nicht von Salzsäure, sondern höchstens von organischen Säuren, sauren Salzen und freier Kohlensäure sauer ist. Es liegen über die Reaktion des Darminhaltes mehrere, einander zum Teil widersprechende Angaben von MOORE und ROCKWOOD, MOORE und BERGIN, MATTHES und MARQUARDSEN, J. MUNK, NENCKI und ZALESKY, HEMMETER² vor. Aus diesen Angaben kann man den Schluß ziehen, daß die Reaktion nicht nur bei verschiedenen Tierarten, sondern auch bei derselben Art unter verschiedenen Bedingungen wechseln kann. Daß die Reaktion in vielen Fällen durch die Gegenwart von organischen Säuren sauer sein kann, ist nicht zu leugnen. Die Prüfung mit verschiedenen Indikatoren hat aber gezeigt, daß sie bisweilen, in den oberen und noch öfter in den unteren Teilen nur durch saure Salze, wie NaHCO₃, und freie CO₂ sauer ist, und endlich, daß bei einigen Tieren der Darminhalt überall im Darne alkalisch sein kann. Wie unter solchen Verhältnissen die Fäulnis trotzdem ausbleibt und wie der Säuregrad des Mageninhaltes die Darmfäulnis beeinflusst, ist vorläufig nicht ganz klar. Höchstwahrscheinlich ist die Bakterienflora im Darne von sehr großer Bedeutung, und es ist wohl möglich, daß es, wie BIENSTOCK hervorgehoben hat, hier um antagonistische Bakterienwirkungen sich handelt und daß die fäulnishemmenden Kohlehydrate, namentlich der Milchzucker, einen günstigen Nährboden für solche Bakterien bilden, welche die Fäulniserreger töten oder deren Entwicklung hemmen. Nach HOROWITZ kommt beim Hunde eine ungleiche Verteilung der verschiedenen Bakterienarten auf die verschiedenen Abschnitte des Darmes vor, und je nach der Art der Nahrung treten gewisse Bakterienarten in größerer Menge als andere auf. Die Abhängigkeit der Darmflora von der Art der Nahrung ist auch von KENDALL dargetan worden. Es könnten auch vielleicht nach den Erfahrungen von CONRADI und KURPJUWEIT³ die von den obligaten Darmbakterien produzierten Toxine infolge ihrer antiseptischen Wirkungen die Fäulnisprozesse im Darne auf das normale Maß einschränken.

Die Exkreme. Es ist einleuchtend, daß der Rückstand, welcher nach beendeter Verdauung und Resorption im Darne zurückbleibt, je nach der Art und Menge der Nahrung qualitativ und quantitativ ein verschiedener sein muß. Während die Menge der Exkreme beim Menschen bei gemischter Kost gewöhnlich 120—150 g, mit 30—37 g festen Stoffen pro 24 Stunden beträgt, war nach VOIT⁴ dagegen bei einem Vegetarier ihre Menge 333 g mit 75 g festen Stoffen. Bei einseitiger Fleischnahrung sind die Exkreme spärlich, pechähnlich, fast schwarz gefärbt. Ein ähnliches Aussehen haben die spärlichen Exkreme beim Hungern. Eine reichliche Menge von gröberem Brot liefert eine reichliche Menge hellgefärbter Exkreme. In diesem Falle sind die Exkreme auch regelmäßig ärmer an Stickstoff als nach einer an Eiweiß reichen, leicht aufschließbaren Kost. Die Individualität spielt jedoch eine große Rolle bei der Ausnützung der Nahrung und der Kotbildung (SCHLERBECK)⁵. Bei einem größeren Fettgehalte nehmen die Exkreme ein helleres, tonfarbiges Aussehen an. Zu der normalen

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 19, wo man auch die einschlägige Literatur findet. ² MOORE und ROCKWOOD, Journ. of Physiol. 21; MOORE und BERGIN, Amer. Journ. of Physiol. 3; MATTHES und MARQUARDSEN, MALYS Jahresb. 23; MUNK, Zentralbl. f. Physiol. 16; NENCKI und ZALESKY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 27; HEMMETER, PFLÜGERS Arch. 81. ³ BIENSTOCK, Arch. f. Hyg. 39; HOROWITZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 52; KENDALL, Journ. biol. Chem. 6, 499 (1909); CONRADI und KURPJUWEIT, Münch. med. Wochenschr. 1905. ⁴ Zeitschr. f. Biol. 25, 264. ⁵ Arch. f. Hyg. 51.

Farbe der Fäzes scheinen die Zersetzungsprodukte der Gallenfarbstoffe nicht besonders stark beizutragen.

Die Bestandteile der Exkremeute können verschiedener Art sein. Es kommen also bisweilen in den Exkrementen verdauliche oder resorbierbare Bestandteile der Nahrung, wie Muskelfasern, Bindegewebe, Kaseinklumpchen, Stärkekörner und Fett vor, welche während des Aufenthaltes im Darmkanale die zur vollständigen Verdauung oder Resorption nötige Zeit nicht gefunden haben. Es enthalten die Exkremeute außerdem unverdauliche Stoffe, wie Pflanzenreste, Keratinsubstanzen u. a.; ferner Formelemente, von der Schleimhaut und den Drüsen stammend; Bestandteile der verschiedenen Sekrete, wie Muzin, Cholsäure, Dyslysin, Cholesterin (Koprosterin), Purinbasen¹ und Enzyme; Mineralstoffe der Nahrung und der Sekrete und endlich Produkte der Fäulnis oder der Verdauung, wie Skatol, Indol, Purinbasen, flüchtige fette Säuren, Kalk- und Magnesiaseifen. Bisweilen kommen auch Parasiten vor, und endlich enthalten die Exkremeute in reichlicher Menge Mikroorganismen verschiedener Art.

Daß die Darmschleimhaut selbst durch ihr Sekret und die in reichlicher Menge abgestoßenen Epithelzellen sehr wesentlich zur Bildung der Exkremeute beiträgt, geht aus der zuerst von L. HERMANN gemachten, von anderen² bestätigten Beobachtung hervor, daß in reingespülten, isolierten, vollständig geschlossenen Darmschlingen kotähnliche Massen, sog. „Ringkot“ sich ansammeln. Diese Massen sind reich an Mineralstoffen und besonders an in Alkohol-Äther löslichen Stoffen, unter welchen auch, wie schon oben erwähnt (Kapitel 4), Cholesterin sich vorfindet. Bei gemischter, überwiegend animalischer Kost besteht beim Menschen der Kot übrigens nur zum geringeren Teil aus Nahrungsresten und größtenteils oder, wie nach Fleisch- oder Milchnahrung, fast ausschließlich aus Darmsekreten. Dementsprechend scheinen auch viele Nahrungsmittel eine größere Menge Kot hauptsächlich dadurch zu erzeugen, daß sie eine reichlichere Sekretion hervorrufen³.

Die Reaktion der Exkremeute ist sehr wechselnd, beim Menschen aber bei gemischter Kost regelmäßig neutral oder schwach alkalisch. Die inneren Teile können allerdings sauer sein, während die an der Schleimhaut liegenden äußeren Schichten alkalisch reagieren. Bei Säuglingen soll die Reaktion bei Muttermilchnahrung regelmäßig sauer sein. Der Geruch wird hauptsächlich von dem Skatol bedingt, welches zuerst von BRIEGER in Exkrementen gefunden wurde und nach ihnen seinen Namen erhalten hat. An dem Geruche haben auch Indol und andere Substanzen teil. Die Farbe ist gewöhnlich heller oder dunkler braun und hängt vor allem von Menge und Natur der Nahrung ab. Medikamentöse Stoffe können den Fäzes eine abnorme Farbe geben. Die Exkremeute werden also von Wismutsalzen schwarz, von Rhabarber gelb und von Kalomel grün. Diese letztgenannte Farbe erklärte man früher durch die Entstehung von ein wenig Schwefelquecksilber. Nunmehr erklärt man sie dagegen allgemein dadurch, daß das Kalomel die Darmfäulnis und die davon abhängige Zersetzung der Gallenfarbstoffe hemmt, so daß ein Teil des Gallenfarbstoffes als Biliverdin in die Fäzes übergeht. In den eigelben oder grüngelben Exkrementen der Säuglinge kann man Bilirubin nachweisen. Bei Erwachsenen dagegen scheint unter normalen Verhältnissen in den Exkrementen weder Bilirubin noch Biliverdin vorzukommen. Dagegen

¹ Bezüglich der Purinbasen in den Fäzes vgl. man HALL, Journ. of Pathol. u. Bacteriol. 9; SCHITTENHELM, Arch. f. klin. Med. 81. Derselbe mit KRÜGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 45. ² HERMANN, PFLÜGERS Arch. 46. Vgl. ferner EHRENTAL ebenda 48; BERENSTEIN ebenda 53; KLECKI, Zentralbl. f. Physiol. 7, 736 und F. VORR, Zeitschrift f. Biol. 29; v. MORACZEWSKI, Zeitschr. f. phys. Chem. 25; F. LIPPICH, Prag. med. Wochenschr. 32. ³ Über die Beschaffenheit des Kotes nach verschiedener Nahrung vgl. man HAMMERL, KERMAUNER, MOELLER und PRAUSNITZ in Zeitschr. f. Biol. 35 und PODA, MICKO, PRAUSNITZ und MÜLLER ebenda 39.

findet man das Sterkobilin (MASIUS und VANLAIR), welches mit dem Urobilin (JAFFÉ) identisch sein soll¹. In pathologischen Fällen kann auch bei Erwachsenen Bilirubin in den Fäzes vorkommen. Kristallisiert (als Hämatoïdin) ist es in den Fäzes sowohl bei Kindern wie bei Erwachsenen beobachtet worden. Pathologisch kann auch eine Art von Porphyrin (Koproporphyrin) in den Exkrementen vorkommen (Kapitel 5).

Bei Abwesenheit von Galle (sog. acholischen Darmentleerungen) haben die Exkremente, wie oben gesagt, eine von dem großen Fettgehalte herrührende graue Farbe, welche jedoch auch wohl zum Teil von der Abwesenheit von Gallenfarbstoff herrühren dürfte. In diesen Fällen hat man auch in den Exkrementen eine reichliche Menge von Kristallen beobachtet, welche überwiegend aus Magnesiaseifen oder Natronseifen bestehen. Blutungen in den oberen Abschnitten des Verdauungskanales liefern, wenn sie nicht zu reichlich waren, von Hämatin schwarzbraune Exkremente.

In Anbetracht der sehr wechselnden Zusammensetzung der Exkremente sind quantitative Analysen derselben von geringem Interesse und sie können deshalb hier beiseite gelassen werden².

Das **Mekonium** oder Kindspech ist eine dunkel braungrüne, pechähnliche, meistens sauer reagierende Masse ohne stärkeren Geruch. Es enthält grüngefärbte Epithelzellen, Zelledetritus, zahlreiche Fettkörnchen und Cholesterintäfelchen. Der Gehalt an Wasser und festen Stoffen ist resp. 720—800 und 280—200⁰/₁₀₀. Unter den festen Stoffen hat man Muzin, Gallenfarbstoffe und Gallensäuren, Cholesterin, Fett, Seifen, Spuren von Enzymen, Kalzium- und Magnesiumphosphat gefunden. Zucker und Milchsäure, lösliche Eiweißstoffe und Peptone wie auch Leuzin und Tyrosin und die sonst im Darne vorkommenden Fäulnisprodukte sollen darin fehlen. Das Mekonium kann unzersetzte Taurocholsäure, Bilirubin und Biliverdin enthalten, enthält aber kein Sterkobilin, was als ein Beweis für das Nichtvorhandensein von Fäulnisprozessen in dem Verdauungskanales des Fötus betrachtet wird.

Der Darminhalt unter abnormen Verhältnissen muß immer Gegenstand nicht nur einer chemischen Analyse, sondern auch einer Inspektion und einer mikroskopischen oder bakteriologischen Untersuchung werden. Aus diesem Grunde kann auch die Frage von der Beschaffenheit des Darminhaltes bei den verschiedenen Krankheiten hier nicht des näheren abgehandelt werden³.

Anhang. Darmkonkremente.

Im Darne des Menschen oder der Fleischfresser kommen Konkremente weniger oft vor; bei den Pflanzenfressern dagegen sind sie gewöhnlicher. Fremde Stoffe oder unverdaute Reste der Nahrung können, wenn sie aus irgend einer Ursache im Darne längere Zeit zurückbleiben, mit Salzen, besonders mit Ammoniummagnesiumphosphat oder Magnesiumphosphat sich inkrustieren, und diese Salze stellen in der Tat auch oft den eigentlichen Hauptbestandteil der Konkremente dar. Beim Menschen kommen bisweilen rundliche oder ovale, gelbe, gelbgraue oder braungraue Konkremente von wechselnder Größe vor, welche aus konzentrischen Schichten bestehen und welche hauptsächlich Ammoniummagnesiumphosphat und Kalziumphosphat nebst ein wenig Fett oder Pigment enthalten. Der Kern ist gewöhnlich ein fremder Körper, z. B. Kerne von Steinobst, ein Knochenfragment oder ähnliches. C. TH. MÖRNER fand in einem Darmkonkremente einer älteren Frau Stearincholeinsäure⁴ und ein von Sjöqvist analysiertes Darmkonkrement von Menschen enthielt ebenfalls Fettsäuren und Choleinsäure⁵. In den Gegenen, in welchen Brot aus Haferkleie ein wichtiges Nahrungsmittel ist, findet man nicht selten im Dickdarm des Menschen Ballen, die den sog. Haarballen ähnlich sind (vgl. unten). Solche Konkremente enthalten Kalzium- und Magnesiumphosphat (gegen 70⁰/₁₀), Haferkleie (15—18⁰/₁₀). Seifen

¹ Vgl. Gallenfarbstoffe Kapitel 8 und Urobilin Kapitel 15. ² Hierüber, wie über die Fäzes unter abnormen Verhältnissen, ihre Untersuchung und die hierher gehörende Literatur vgl. man AD. SCHMIDT und J. STRASSBURGER, Die Fäzes des Menschen usw., Berlin 1901 und 1902.

³ Vgl. Fußnote 2 diese Seite. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 130, 24 (1923). ⁵ Hygiea, Festband 1908.

und Fett (etwa 10%). Konkremente, welche sehr viel (gegen 74%) Fett enthalten, kommen selten vor und ebenso sind Konkremente, die aus mit Phosphaten inkrustierten Fibringerinnseln, Sehnen oder Fleischstücken bestehen, weniger gewöhnlich. M. GONNERMANN fand in der Asche eines menschlichen Darmsteins 30% Kieselsäure, 1,125% Aluminiumoxyd und 0,01% Eisen¹.

Bei Tieren, besonders bei mit Kleie gefütterten Pferden, kommen Darmkonkremente öfter vor. Diese Konkremente, welche eine sehr bedeutende Größe erreichen können, sind sehr hart und schwer (bis zu 8 kg) und bestehen zum größten Teil aus konzentrischen Schichten von Ammoniummagnesiumphosphat. Eine andere Art von Konkrementen, welche bei Pferden und Rindern vorkommen, besteht aus graugefärbten, oft sehr großen, aber verhältnismäßig leichten Steinen, welche Pflanzenreste und Erdphosphate enthalten. Eine dritte Art von Darmsteinen sind endlich die bisweilen mehr zylindrischen, bisweilen sphärischen, glatten, glänzenden, an der Oberfläche braungefärbten, von zusammengefilzten Haaren und Pflanzenfasern bestehenden Haarballen. Zu dieser Gruppe gehören auch die sog. „Aegagropilae“, welche angeblich von Antilope rupicapra stammen sollen, am öftesten aber wohl nichts anderes als Haarballen von Rindern sein dürften.

Zu den Darmkonkrementen gehören endlich auch die sog. orientalischen Bezoarsteine, welche wahrscheinlich aus dem Darmkanale von Capra Aegagrus und Antilope Dorcas stammen. Die Bezoarsteine können zweierlei Art sein. Die einen sind olivengrün, schwach glänzend mit konzentrischen Schichten. Beim Erhitzen schmelzen sie unter Entwicklung von aromatischen Dämpfen. Sie enthalten als Hauptbestandteil eine der Cholsäure verwandte Säure, die Lithofellinsäure, $C_{90}H_{36}O_4$, und daneben auch eine andere Gallensäure, die Lithobilinsäure. Die anderen dagegen sind fast schwarzbraun oder schwarzgrün, stark glänzend mit konzentrischen Schichten und schmelzen beim Erhitzen nicht. Sie enthalten als Hauptbestandteil die Ellagsäure, ein Derivat der Gallussäure von der Formel $C_{14}H_6O_8$, welches nach GRAEBE² das Dilakton der Hexaoxybiphenyldikarbonsäure ist und mit einer Lösung von Eisenchlorid in Alkohol eine tiefblaue Farbe gibt. Die letztgenannten Bezoarsteine stammen allem Anscheine nach von der Nahrung der Tiere her.

Die Ambra ist nach der allgemeinen Ansicht ein Darmkonkrement des Pottwales. Ihr Hauptbestandteil ist das Ambrain, welches eine stickstofffreie, dem Cholesterin vielerlei verwandte Substanz ist. Das Ambrain ist unlöslich in Wasser und wird von siedender Alkalilauge nicht verändert. In Alkohol, Äther und Ölen löst es sich.

VI. Die Resorption.

Durch die Peristaltik oder rhythmische Bewegungen der Darmmuskulatur, deren Mechanismus nur wenig bekannt ist, wird der Darminhalt im Darmkanale allmählich analwärts geschoben. Nach R. MAGNUS und nach J. W. LE HEUX kommt die Darmbewegung ohne die Gegenwart von Cholin nicht zustande und letzterer findet die Wirkung des essigsauren Cholinesters 1000mal stärker als die des Cholins. E. H. JANNINK findet die Darmbewegung außerdem von reichlichem Sauerstoffzutritt, von richtig balancierter Ringerlösung und von der Gegenwart von Kalium oder jedenfalls einem radioaktiven Ion abhängig. Es existiert also Antagonismus zwischen Cholin einerseits und Atropin sowie Morphin andererseits (LE HEUX, ISAAC-KRIEGER und NOAH)³. Infolge der Peristaltik wird der Darminhalt innig vermischt, und die für den Organismus wertvollen Bestandteile der Nahrung werden durch die oben abgehandelten chemischen Vorgänge derart umgewandelt, daß sie den Aufsaugungsvorgängen zugänglich werden. Bei einer Besprechung der Resorptionsvorgänge handelt es sich also hauptsächlich teils um die Form, in welcher die verschiedenen Nährstoffe zur Aufsaugung gelangen, teils um die Wege, welche die zu resorbierenden Stoffe einschlagen, und endlich um die Kräfte, welche bei diesen Prozessen wirksam sind.

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 111, 32 (1920). ² Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 36, 12, 29, 111; BAUMSTARK und COHNHEIM, Zeitschr. f. physiol. Chem. 65, 483; R. MAGNUS, Chem. Zentralbl. 1920, III; LE HEUX, PFLÜGERS Arch. 173, 190, 280 (1921); JANNINK, Dissertation, Utrecht 1921; K. ISAAC-KRIEGER und G. NOAH, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 42, 661 (1924).

Bevor man zur Beantwortung der Frage nach der Form, in welcher das Eiweiß aus dem Darmkanale resorbiert wird, übergeht, ist es von Interesse zu erfahren, ob der Tierkörper vielleicht auch solches Eiweiß verwerten kann, welches intravenös, subkutan oder in eine Körperhöhle, also mit Umgehung des Darmkanales oder, wie man es nennt, parenteral eingeführt wird.

Seit den ersten hierüber ausgeführten Untersuchungen von ZUNTZ und v. MERING haben mehrere Forscher¹ ganz unzweifelhaft gezeigt, daß der Tierkörper verschiedene, parenteral eingeführte Eiweißkörper mehr oder weniger reichlich verwerten kann, wenn auch verschiedene Tierarten in dieser Hinsicht Unterschiede zeigen. Wo und in welcher Weise das artfremde Eiweiß hierbei verändert und assimiliert wird, ist noch unbekannt, nach CRAMER sind aber die Leukozyten hierbei von großer Bedeutung. Vgl. hierüber die Versuche von ABDERHALDEN S. 41 u. 42.

Daß der Tierkörper auch imstande ist, in den Darm direkt eingeführtes, vorher nicht verdautes oder abgebautes Eiweiß aufzunehmen und zu verwerten, haben BRÜCKE, BAUER und VOIT, EICHHORST, CZERNY und LATSCHENBERGER, VOIT und FRIEDLÄNDER u. a.² gezeigt. In den Versuchen der letztgenannten zwei Forscher wurde zwar weder das Kasein (als Milch) noch salzsaures Myosin oder Azidalbuminat (in saurer Lösung) aufgesaugt. Dagegen wurden von Eiereiweiß und Serumalbumin etwa 21 und von Alkalbuminat (in Alkali gelöst) 69% resorbiert. MENDEL und ROCKWOOD konnten dagegen bei Versuchen mit Kasein und Edestin in lebenden Darmschlingen bei möglichst vollständig ausgeschlossener Verdauung nur eine äußerst geringe Resorption konstatieren, während die entsprechenden Albumosen reichlich resorbiert wurden.

Inwieweit die Eiweißstoffe in derartigen Versuchen wirklich unverändert oder zum Teil denaturiert aufgenommen werden, ist schwer zu entscheiden. Für eine unter Umständen stattfindende Resorption von unverdaulichem Eiweiß spricht, außer den Versuchen an isolierten Darmschlingen, die wiederholt nach Einführung von großen Eiweißmengen in den Darmkanal beobachtete „alimentäre Albuminurie“. Zur Entscheidung dieser Frage hat man sonst auch die „biologische Methode“, die Präzipitinreaktion, zu Hilfe genommen, und mittelst dieser Methode glaubten ASCOLI und VIGNO³ den Übergang von nicht denaturiertem Eiweiß in Blut und Lymphe nachweisen zu können (S. 52). Auf Grund der vielen über diesen Gegenstand ausgeführten Untersuchungen dürfte man wohl auch behaupten können, daß zwar unter gewissen Umständen, wie bei Überschwemmung des Darmkanales mit Eiweiß, bei größerer Permeabilität der Darmwand, wie bei neugeborenen und saugenden Tieren, und bei mangelhafter Denaturierung durch Magensaft ein Übertritt von nicht denaturiertem Eiweiß in die Blutgefäße geschehen kann, daß aber unter normalen Verhältnissen dies nicht, jedenfalls nicht in nennenswertem Grade der Fall ist. Als Regel geht unzweifelhaft der Resorption des Eiweißes eine Denaturierung desselben voran. Mit Rücksicht hierauf sind Versuche von OMI von Interesse, aus welchen hervorgeht, daß der Hundedarm wohl Serum von Hund, aber kaum das von Rind oder

¹ ZUNTZ und v. MERING, PFLÜGERS Arch. 32; NEUMEISTER, Verh. d. phys.-med. Gesellsch. zu Würzburg 1889 und Zeitschr. f. Biol. 27; FRIEDENTHAL und LEWANDOWSKY, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899; MUNK und LEWANDOWSKY ebenda 1899, Supplbd.; OPPENHEIMER, HOFMEISTERS Beiträge 4; MENDEL und ROCKWOOD, Amer. Journ. of Physiol. 12; HEILNER, Zeitschr. f. Biol. 50 und Münch. med. Wochenschr. 49; CRAMER, Journ. of Physiol. 37, mit PRINGLE ebenda; RONA und MICHAELIS, PFLÜGERS Arch. 123 u. 124; v. KÖRÖSY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 62, 68 (1909), 69, 313 (1910). ² BRÜCKE, Wien. Sitz.-Ber. 59; BAUER und VOIT, Zeitschr. f. Biol. 5; EICHHORST, PFLÜGERS Arch. 4; CZERNY und LATSCHENBERGER, VIRCHOWS Arch. 59; VOIT und FRIEDLÄNDER, Zeitschr. f. Biol. 33. Gegenteilige Beobachtungen findet man bei FR. KELLER, Beitr. z. Frage d. Resorpt. im Dickdarm. Inaug.-Dissert. Breslau 1909. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 39.

Pferd aufnimmt¹. In bezug auf das bereits aufgespaltene Eiweiß fragt sich, ob das Eiweiß überwiegend als Albumosen bzw. Peptone oder als einfachere Atomkomplexe resorbiert wird.

Man ist, namentlich auf Grund älterer Untersuchungen von LUDWIG und SCHMIDT-MÜLHEIM wie auch von MUNK und ROSENSTEIN², allgemein der Ansicht, daß die Produkte der Eiweißverdauung nicht durch die Lymphgefäße, sondern durch die Darmkapillaren in das Blut gelangen. Die Frage von der Resorption dieser Produkte betrifft also teils die Form, in welcher sie vom Darne aufgenommen werden, und teils die Form, in welcher sie in das Blut übergehen.

In dem Vorigen wurde erwähnt, daß man im Darminhalte sowohl Albumosen (und Peptone), wie abiurete Produkte und Aminosäuren gefunden hat. Die letzteren kommen jedoch im Verhältnis zu den Albumosen (Peptonen) in geringer Menge vor. Dies kann bedeuten, daß Aminosäuren zwar reichlich gebildet, aber auch rasch resorbiert werden; aber es kann ebensogut bedeuten, daß eine Bildung von Aminosäuren im Darminhalte nur in geringem Umfange stattfindet. Daß die Aminosäuren als solche resorbiert werden können, unterliegt selbstverständlich keinem Zweifel; eine andere Frage ist aber, ob auch die Albumosen (Peptone) als solche oder erst nach vorgängigem Abbau zu Aminosäuren resorbiert werden.

NOLF und HONORÉ haben gefunden, was später auch von ZUNZ³ bestätigt wurde, daß die Albumosen (Peptone) rascher aus dem Darne als die abiureten Produkte verschwinden. Dies beweist nun allerdings nicht, daß die Albumosen als solche resorbiert werden, es spricht aber eher für als gegen eine solche Ansicht. Ein mehr direkter Beweis für eine Resorption nicht abgebauter Albumosen liegt darin, daß nach NOLF die Albumosen, wenn sie in größerer Menge in den Darm eingeführt werden, in kleinen Mengen in das Blut übergehen. Ein anderer Beweis liegt darin, daß BORCHARDT⁴ nach Verfütterung von nicht übermäßigen Mengen Elastin bei Hunden den Übergang einer Albumose, des Hemi-elastins, in das Blut hat nachweisen können. Endlich ist daran zu erinnern, daß nach HOFMEISTER⁵ die Magen- und die Darmwand die einzigen Körperteile sind, in welchen Albumosen (Peptone) während der Verdauung konstant vorkommen.

Es sprechen also Gründe dafür, daß vom Darne sowohl Albumosen wie deren Abbauprodukte aufgenommen werden, und wenn dem so ist, muß man sich fragen, in welcher Form diese resorbierten Stoffe den Darm verlassen und in das Blut übergehen.

Zur Entscheidung dieser Frage hat man wiederholt das Blut auf einen Gehalt an Albumosen untersucht. Wie man aus dem Kapitel 5 ersieht, hat man hierbei sehr widersprechende Resultate erhalten; wenn man aber von solchen Ausnahmefällen absieht, wo auf einmal größere Albumosemengen in den Darm eingeführt wurden, dürfte man wohl behaupten können, daß ein Vorkommen von Albumosen im Blute oder jedenfalls im Blutplasma unter physiologischen Verhältnissen nicht sicher bewiesen ist. Nun kann man sagen, daß solche Untersuchungen wenig beweisen, indem infolge der großen Blutmengen, welche in der Zeiteinheit durch den Darm passieren, die Albumosemengen so klein sein müssen, daß sie, auf die ganze Blutmasse verteilt, kaum nachweisbar sind. Es ist deshalb von Interesse, daß man auch bei Ausschaltung mehrerer Organe oder Organgruppen, so daß das Blut nur durch den Darmkanal, Herz,

¹ PFLÜGERS Arch. 126, 428 (1909). ² SCHMIDT-MÜLHEIM, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1877; MUNK und ROSENSTEIN, VIRCHOWS Arch. 123. ³ P. NOLF und CH. HONORÉ, Arch. internat. de Physiol. 1905; NOLF, Journ. d. physiol. et pathol. gén. 1907; E. ZUNZ, Mémoires, cour etc. Acad. Roy. Med. Belg. 20, Fasc. 1. ⁴ Bezüglich der Literatur über Albumosen im Blute vgl. man Kapitel 5. ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 6 und Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 19, 20, 22.

Lungen, Pankreas und Interkostalmuskeln zirkulierte (KUTSCHER und SEEMANN, K. v. KÖRÖSY)¹ weder Aminosäuren noch Albumosen im Blute gefunden hat.

Man wird also zu der Annahme genötigt, daß die Albumosen und Aminosäuren in irgend einer Weise in der Darmwand umgewandelt werden. Eine solche Annahme, insoferne als sie die Albumosen betrifft, stimmt auch mit der Beobachtung von HOFMEISTER, daß die in der Schleimhaut während der Verdauung vorkommenden Albumosen bei Körpertemperatur in der ausgeschnittenen, anscheinend noch lebenden Schleimhaut nach einiger Zeit verschwinden. Sie stimmt auch gut mit einer alten Beobachtung von LUDWIG und SALVIOLI². Diese Forscher brachten in eine doppelt abgebundene, herausgeschnittene Dünndarmschlinge, welche mittelst Durchleitens von defibriniertem Blute am Leben erhalten wurde, eine Peptonlösung hinein und beobachteten dann in diesen, allerdings nicht ganz einwandfreien Versuchen, daß das Pepton zwar aus der Darmschlinge verschwand, daß aber in dem durchgeleiteten Blute kein Pepton sich vorfand.

Was wird nun aus den Aminosäuren in der Darmwand? Schon KUTSCHER und SEEMANN zeigten, daß die kristallinen Spaltungsprodukte bereits in der Darmwand so umgewandelt werden, daß sie dem Nachweise sich entziehen. Man hat also hier zunächst an zwei Möglichkeiten zu denken. Die Aminosäuren werden entweder weiter abgebaut oder sie werden zu Synthesen (von Proteinen?) verwendet oder es werden beide Möglichkeiten verwirklicht.

Es ist eine längst bekannte Tatsache, daß Hand in Hand mit der Verdauung und der Resorption eine vermehrte Stickstoffausscheidung im Harne geht. Die Menge des nach einmaliger Eiweißzufuhr mit dem Harne ausgeschiedenen Stickstoffes entsprach in den Beobachtungen von ASHER und HAAS³ 65% von dem eingenommenen Stickstoffe. Man kann nun kaum annehmen, daß diese Stickstoffausscheidung von einem gesteigerten Umsatz von Körpereiwweiß herrührt, und es ist viel wahrscheinlicher, daß sie zersetztes Nahrungseiwweiß repräsentiert. Da nun nach NENCKI und ZALESKI⁴ nach einer eiweißreichen Nahrung eine reichliche Ammoniakbildung in den Zellen des Verdauungsapparates stattfindet, muß man mit der Möglichkeit rechnen, daß ein bedeutender, vielleicht der allergrößte Teil der Aminosäuren unter Desamidierung in der Darmwand abgebaut wird. Der übrige Teil der Aminosäuren könnte zu der unten zu besprechenden Synthese verwendet werden. Eine solche teilweise Desamidierung der Verdauungsprodukte hat nun auch COHNHEIM⁵ in Resorptionsversuchen an Fischdärmen nachweisen können.

Bezüglich der in die Darmschleimhaut aufgenommenen Albumosen, falls eine solche Aufnahme stattfindet, kann man natürlich in erster Linie einen weiteren Abbau derselben zu Aminosäuren in der Darmwand annehmen. Es gibt aber auch andere Möglichkeiten. Eine direkte Verwertung der Albumosen zu einer Eiweißsynthese im Darne ist nicht unbedingt von der Hand zu weisen; außerdem wäre es aber möglich, daß die Albumosen behufs eines weiteren Abbaues oder weiterer Verwertung von den Leukozyten aufgenommen und abgeführt werden. Eine solche Annahme hat HOFMEISTER auch schon längst gemacht. Gegen dieselbe hat allerdings HEIDENHAIN Einwände erhoben, indem er auf das Mißverhältnis zwischen der Anzahl der Leukozyten und der großen Menge der zu resorbierenden Peptone (Albumosen) die Aufmerksamkeit lenkte,

¹ KUTSCHER und SEEMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 34; v. KÖRÖSY ebenda 57.
² Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1880 Supplbd. Vgl. auch CATHCART und LEATHES, Journ. of Physiol. 33. ³ Bioch. Zeitschr. 12. ⁴ Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg 4; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 37; siehe auch SALASKIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25. ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 59.

aber zu jener Zeit war die tiefgehende Spaltung eines großen Teiles des Eiweißes zu Aminosäuren nicht bekannt. In neuerer Zeit sind PRINGLE und CRAMER¹ wieder für die große Bedeutung der Leukozyten eingetreten, und für die Möglichkeit einer Aufnahme der Albumosen durch die letzteren spricht auch eine Beobachtung von INAGAKI², derzufolge die Albumosen, wie es scheint, von Zellsubstanz fixiert werden können.

In welchem Umfange die Albumosen als solche resorbiert werden, sowie auch welches ihr weiteres Schicksal im Darne ist, kann man augenblicklich nicht ganz bestimmt sagen. Die jetzt moderne Ansicht dürfte wohl indessen die sein, daß sie nicht als solche in das Blut übergehen, und daß sie teils im Darminhalte und teils in der Darmschleimhaut zu Aminosäuren abgebaut werden, aus welchen dann durch Synthese koagulables Eiweiß wieder aufgebaut wird. Zur Stütze der Ansicht von einer Eiweißsynthese aus Aminosäuren führt man auch eine Anzahl von Fütterungsversuchen mit tief oder vollständig abgebautem Eiweiß an. In solchen, von LOEWI, HENDERSON und DEAN, HENRIQUES und HANSEN und insbesondere von ABDERHALDEN und Mitarbeitern³ an Hunden, Mäusen und Ratten ausgeführten Versuchen ist es gelungen, die Tiere längere Zeit mit Abbauprodukten des Eiweißes nebst stickstofffreien Nährstoffen und Salzen in Stickstoffgleichgewicht zu erhalten und sogar Stickstoffretention bei ihnen zu bewirken. Nach den letzten Versuchen von ABDERHALDEN kann der Organismus Eiweiß aus Aminosäuren aufbauen, wenn nur die einzelnen Aminosäuren in einem Mengenverhältnis zugeführt werden, wie sie durchschnittlich die Zellproteinstoffe aufweisen. Gewisse, etwa fehlende Aminosäuren scheinen innerhalb des Organismus bereitet werden zu können (z. B. Glykokoll, Prolin), andere nicht (z. B. Tryptophan). Hierdurch erklärt sich, daß Leim, der kein Tryptophan enthält, als Nährstoff das Eiweiß nicht ersetzen kann. Auch haben OSBORNE und MENDEL gefunden, daß Gliadin, das kein Lysin enthält, als einzige Stickstoffquelle wohl den Eiweißvorrat erhalten kann, aber bei wachsenden Tieren nicht ohne Zugabe von Lysin eine Zunahme des Körpereißes ermöglicht; das Zein, dem sowohl Lysin wie Tryptophan abgeht, kann nur nach Zusatz von diesen beiden Stoffen als Ersatz für anderes Eiweiß dienen. Kasein, das nur sehr wenig Zystin enthalten kann, fungiert besser als Stickstoffquelle zusammen mit Zystin als ohne dasselbe, und ebenso Edestin, das sehr wenig Lysin enthält, besser mit zugesetztem Lysin als ohne. Unter den von OSBORNE und MENDEL geprüften Eiweißstoffen scheint Laktalbumin als Stickstoffquelle am besten geeignet zu sein. Zum Erreichen einer gewissen Zunahme eines wachsenden Tieres war vom Kasein 50% und von Edestin 90% mehr erforderlich als vom Laktalbumin⁴.

Diese Versuchsergebnisse betrachtet man allgemein als einen Beweis für die Fähigkeit des Tierkörpers durch Synthese Eiweiß aus Aminosäuren aufzubauen, und auf dem jetzigen Standpunkte unseres Wissens kann man wohl auch diese Versuche kaum anders deuten oder in einfacherer Weise erklären.

Wo findet nun diese Eiweißsynthese statt? Wenn es ganz sicher wäre, daß die Aminosäuren wirklich nicht in das Blut übergehen, so müßte man ohne weiteres diese Synthese in die Darmwand verlegen. Sonst hätte man wohl in erster Linie an die Leber zu denken; aber dieses Organ scheint wenigstens keine bedeutungsvolle Rolle bei der Synthese zu spielen. ABDERHALDEN und LONDON⁵

¹ HOFMEISTER l. c.; HEIDENHAIN, PFLÜGERS Arch. 43; H. PRINGLE und W. CRAMER, Journ. of Physiol. 37. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 50. ³ O. LOEWI, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 48; HENDERSON und DEAN, Amer. Journ. of Physiol. 9; ABDERHALDEN und RONA, Zeitschr. f. physiol. Chem. 42, 44, 47 u. 52; HENRIQUES und HANSEN ebenda 43, 49; HENRIQUES ebenda 54; ABDERHALDEN mit OLLINGER ebenda 57, mit MESSNER und WINDRATH ebenda 59; ABDERHALDEN 77, 22, 78, 1 (1912). ⁴ Journ. biol. Chem. 17, 325 (1914), 18, 1, 351 (1915), 26, 1, 29, 69 (1916). ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 54.

stellten an einem Hunde mit einer Eckschen Fistel (vgl. S. 8) einen Fütterungsversuch mit abgebautem Eiweiß an und sie fanden, daß dieses Tier prinzipiell nicht anders als ein normales Tier sich verhielt, indem es 8 Tage nicht nur in Stickstoffgleichgewicht sich erhalten konnte, sondern auch Stickstoff retinierte. Andererseits scheint es aber nicht angängig zu sein, der Leber jede Bedeutung für die Eiweißsynthese abzusprechen. Wie G. EMBDEN und seine Mitarbeiter nachweisen konnten, entsteht nämlich bei Durchblutung der stark glykogenhaltigen Leber d-Alanin, dessen Bildung nach EMBDEN durch den Zerfall von Traubenzucker über Milchsäure und Brenztraubensäure erfolgt. Ganz allgemein gehen nämlich bei Leberdurchblutungsversuchen α -Aminosäuren aus den Ammoniaksalzen der entsprechenden α -Ketosauren hervor. Die Verbindung $\text{NH}_4 \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{CO} \cdot \text{R}$ geht in $\text{HO} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{R}$ über. In der Leber können also Abbauprodukte von Kohlehydraten in charakteristische Bestandteile des Eiweißmoleküls übergehen¹. Unter der Voraussetzung, daß Ketosauren innerhalb des Organismus entstehen, wäre es also möglich, daß Aminosäuren aus stickstofffreiem Material und Ammoniak auf diesem Wege gebildet werden können und daß Ammoniumsals Stickstoff für die Eiweißsynthese aus Aminosäuren liefern könnten. In diesem Zusammenhange mögen auch die Versuche von LÜTHJE Erwähnung finden, bei welchen nach Verfütterung von nur einer Aminosäure und reichlich Kohlehydrat eine Stickstoffretention stattgefunden haben soll².

Welcher Art ist nun das durch Synthese neugebildete Eiweiß? Dies weiß man nicht. Nach ABDERHALDEN ist es jedoch wahrscheinlich Plasmaeiweiß, welches bekanntlich bei jeder Tierart, unabhängig von der Art des eingeführten Nahrungseiweißes, dasselbe bleibt, und aus welchem die Zellen des Körpers dann das von ihnen weiter zu verarbeitende Eiweißmaterial zu schöpfen hätten. Gegen diese Hypothese kann man allerdings Einwände erheben, aber sie ist aller Beachtung wert. Zugunsten derselben könnte man auch anführen, daß nach den Untersuchungen von E. FREUND und KÖRÖSY das von dem Darne kommende Blut während der Verdauung reicher an koagulablem Eiweiß als sonst ist. Es liegen aber auch andere, wesentlich abweichende Untersuchungsergebnisse vor, nämlich von PRINGLE und CRAMER, und die Frage nach der Eiweißbildung im Darne ist also in vielen Punkten unaufgeklärt³.

Die Ausgiebigkeit der Eiweißresorption hängt wesentlich von der Art der eingeführten Nahrung ab, indem nämlich mit einigen Ausnahmen die Proteinsubstanzen aus animalischen Nahrungsmitteln vollständiger als die aus den vegetabilischen resorbiert werden. Als Belege hierfür mögen folgende Beobachtungen angeführt werden. In seinen Versuchen über die Ausnutzung der Nahrungsmittel im Darmkanale des Menschen fand RUBNER bei ausschließlicher animalischer Kost, bei Aufnahme von als Mittel 738—884 g gebratenem Fleisch oder 948 g Eier pro Tag, einen Stickstoffverlust mit den Exkrementen, der nur 2,5—2,8% von dem gesamten, eingeführten Stickstoff betrug. Bei ausschließlicher Milchnahrung war das Resultat etwas ungünstiger, indem nach Aufnahme von 4100 g Milch der Stickstoffverlust sogar auf 12% anstieg. Ganz anders liegen die Verhältnisse bei vegetabilischer Nahrung, indem in den Versuchen von MEYER, RUBNER, HULTGREN und LANDERGREN bei Ernährungsversuchen mit verschiedenen Arten von Roggenbrot der Verlust an Stickstoff durch die Fäzes 22—48% betrug. Zu ähnlichen Ergebnissen haben auch die Versuche mit einigen anderen vegetabilischen Nahrungsmitteln wie auch die Untersuchungen

¹ Bioch. Zeitschr. 29, 423 (1910), 38, 393, 407, 414 (1911), 45, 1—207 (1912); Zusammenfassung, 45, 201. ² PFLÜGERS Arch. 113, 547 (1906). ³ v. KÖRÖSY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 57; FREUND, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 4; G. TOEFFER und FREUND und TOEFFER ebenda 3; PRINGLE und CRAMER, Journ. of Physiol. 37.

von SCHUSTER, T. CRAMER, MEINERT, MORI¹ u. a. über die Ausnutzung der Nahrungsstoffe bei gemischter Kost geführt. Mit Ausnahme von Reis, Weizenbrot und einigen sehr fein zerteilten vegetabilischen Nahrungsmitteln zeigt es sich, wie oben gesagt, im allgemeinen, daß der Stickstoffverlust durch die Exkremente mit einem reichlicheren Gehalte der Nahrung an vegetabilischen Nahrungsmitteln steigt.

Der Grund hierzu ist ein vielfacher. Der oft recht große Gehalt der vegetabilischen Nahrungsmittel an Zellulose erschwert die Resorption des Eiweißes. Der stärkere Reiz, den die vegetabilische Nahrung an sich und durch die bei den Gärungen im Darmkanale entstehenden organischen Säuren ausübt, regt eine stärkere Peristaltik an, durch welche der Darminhalt rascher als sonst durch den Darmkanal getrieben wird. Hierzu kommt noch, daß ein Teil der stickstoffhaltigen pflanzlichen Proteinsubstanzen unverdaulich zu sein scheint, und endlich wird durch die schwer verdaulichen vegetabilischen Nahrungsmittel eine größere Menge an stickstoffhaltigen Verdauungssäften abgesondert.

Bei Besprechung der Funktion des Magens wurde hervorgehoben, daß nach Entfernung oder Ausschaltung dieses Organes eine hinreichend ausgiebige Verdauung und Resorption des Eiweißes noch bestehen kann. Es ist deshalb von Interesse, zu erfahren, wie die Verdauung und Resorption des Eiweißes nach der Ausrottung des zweiten und, wie man annimmt, wichtigsten eiweißverdauenden Organes, des Pankreas, sich verhält. In dieser Hinsicht liegen Beobachtungen an Tieren nach vollständiger oder partieller Exstirpation (MINKOWSKI und ABELMANN, SANDMEYER, V. HARLEY) wie nach Verödung der Drüse (ROSENBERG) und auch an Menschen bei Verschuß des Ductus pancreaticus (HARLEY, DEUCHER) vor. In diesen verschiedenen Fällen hat man so verschiedene Zahlen für die Ausnutzung des Eiweißes — zwischen 80% bei angeblich vollständigem Ausschluß des Pankreassaftes beim Menschen (DEUCHER) und 18% nach Exstirpation der Drüse beim Hunde (HARLEY) gefunden —, daß man hieraus keine klare Vorstellung von dem Umfange und der Bedeutung der Trypsinverdauung im Darne gewinnen kann. Daß bei vollständig gehindertem Zutritt des Pankreassaftes noch eine nur wenig herabgesetzte Eiweißresorption stattfinden kann, geht auch aus den Versuchen von LOMBROSO und NIEMANN² hervor. Für das Verständnis, wie in diesen Fällen die Verdauung und Resorption so reichlich vonstatten gehen können, wäre es von Interesse zu wissen, inwieweit andere Verdauungssäfte vikariierend eintreten. In dieser Hinsicht haben ZUNZ und MAYER³ gefunden, daß beim Hunde (Fleischverdauung) Unterbindung der Pankreasgänge durch vermehrte Absonderung von Pepsin und anderen proteolytischen Enzymen wesentlich kompensiert wird, und daß in diesem Falle der Abbau des Eiweißes im Magen weiter als beim normalen Tiere geht.

Die Kohlehydrate werden hauptsächlich als Monosaccharide aufgesaugt. Die Glukose, Lävulose und Galaktose werden wohl als solche resorbiert. Die zwei Disaccharide, der Rohrzucker und die Maltose, erliegen dagegen in dem Darmkanale einer Aufspaltung, durch welche Glukose und Lävulose gebildet werden. Der Milchzucker wird ebenfalls, wenigstens bei gewissen Tieren, zum Teil im Darne zerlegt. Bei anderen erwachsenen Tieren wird er dagegen,

¹ RUBNER, Zeitschr. f. Biol. 15; MEYER ebenda 7; HULTGREN und LANDERGREN, Nord. med. Arch. 21; SCHUSTER bei VOIT, Untersuch. d. Kost usw., S. 142; CRAMER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 6; MEINERT, Über Massenernährung, Berlin 1885; KELLNER und MORI, Zeitschr. f. Biol. 25. ² ABELMANN, Über die Ausnutzung der Nahrungsstoffe nach Pankreasextirpation usw. Inaug.-Dissert. Dorpat 1890, zit. nach MALYS Jahresb. 20; SANDMEYER, Zeitschr. f. Biol. 31; ROSENBERG, PFLÜGERS Arch. 70; HARLEY, Journ. of Pathol. and Bacteriol. 1895; DEUCHER, Korresp.-Bl. f. Schweizer Ärzte 28; LOMBROSO, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 60; NIEMANN, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 5; vgl. auch BRUGSCH und PLETNEW, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 6, 326. ³ Mem. l'Acad. roy. de méd. Belg. 18.

wenn nicht durch Milchnahrung die (umstrittene) Laktasebildung angeregt wird, im Darne nicht oder nur in geringem Umfange invertiert (VOIT und LUSK, WEINLAND, PORTIER, RÖHMANN und NAGANO) und er dürfte wohl folglich, insoferne als er nicht in Gärung übergeht oder wie RÖHMANN und NAGANO¹ annehmen, in unbekannter Weise in der Darmschleimhaut umgewandelt wird, bei diesen Tieren als solcher zur Resorption gelangen. Eine Resorption von nicht aufgespaltenen Kohlehydraten ist nämlich nicht ausgeschlossen, und nach den Beobachtungen von OTTO und v. MERING kann das Pfortaderblut nach einer kohlehydratreichen Mahlzeit neben Zucker auch dextrinähnliche Kohlehydrate enthalten. Nach G. MOSCATI² soll sogar aus einer intravenös oder subkutan eingeführten homogenen Stärkelösung die Stärke von den Organen, namentlich von Milz, Leber und Lungen aufgenommen und verwertet werden, indem die Stärke nach ihm in Glykogen übergehen soll. Ein Teil der Kohlehydrate dürfte wohl übrigens regelmäßig im Darne einer Gärung anheimfallen, durch welche Milchsäure und andere resorbierbare Stoffe gebildet werden.

Die verschiedenen Zuckerarten werden mit verschiedener Schnelligkeit resorbiert, die Resorption ist aber im allgemeinen eine sehr rasche. Diese Resorption ist in den oberen Abschnitten des Darmes eine raschere als in den unteren (RÖHMANN, LANNOIS und LÉPINE, RÖHMANN und NAGANO)³. Man ist ferner darüber ziemlich einig, daß die einfachen Zucker rascher als die Disaccharide resorbiert werden, während über die Resorption der verschiedenen Disaccharide die Angaben etwas differieren (HÉDON, ALBERTONI, WAYMOUTH, REID, RÖHMANN und NAGANO). Daß der Milchzucker langsamer als die zwei anderen Disaccharide resorbiert wird, scheint jedoch nicht zu bezweifeln sein. Nach den umfassenden Untersuchungen von RÖHMANN und NAGANO wird Rohrzucker rascher als Maltose resorbiert. Nach NAGANO⁴ werden die Pentosen langsamer als die Hexosen aufgesaugt.

Beim Einführen von Stärke, selbst in bedeutend großen Mengen, in den Darmkanal geht kein Zucker in den Harn über, was wohl daher rührt, daß in diesem Falle die Resorption und die Assimilation der langsamen Verzuckerung gleichen Schritt halten. Werden dagegen auf einmal größere Zuckermengen eingenommen, so findet leicht eine Zuckerausscheidung durch den Harn statt. Man bezeichnet diese Zuckerausscheidung als alimentäre Glykosurie, und in diesem Falle hält die Assimilation des Zuckers der Resorption desselben nicht gleichen Schritt.

Diejenige Zuckermenge, welche eben eine alimentäre Glykosurie hervorruft, bezeichnet nach HOFMEISTER⁵ die Assimilationsgrenze für denselben Zucker. Diese Grenze ist für verschiedene Zuckerarten eine verschiedene; sie wechselt aber für den einen und selben Zucker nicht nur bei verschiedenen Tieren, sondern auch für verschiedene Individuen derselben Art wie auch für dasselbe Individuum unter verschiedenen Umständen. Im allgemeinen dürfte man indessen, trotz der widersprechenden Angaben verschiedener Forscher, sagen können, daß bezüglich der gewöhnlichsten Zuckerarten, Glukose, Lävulose, Galaktose, Rohrzucker, Maltose und Milchzucker, die Assimilationsgrenze am höchsten für Glukose und Lävulose, etwas tiefer für Galaktose und am tiefsten für den Milchzucker liegt. Daß bei einem überreichen Gehalt an Zuckerarten in dem Darminhalte die Disaccharide die zur vollständigen Aufspaltung zu Hexosen

¹ VOIT und LUSK, Zeitschr. f. Biol. 28; RÖHMANN und NAGANO, PFLÜGERS Arch. 95, wo man die übrige Literatur findet. ² OTTO, vgl. MALYS Jahresb. 17; v. MERING, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1877; MOSCATI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 50. ³ LANNOIS et LÉPINE, Arch. de Physiol. (3) 1; RÖHMANN, PFLÜGERS Arch. 41, vgl. sonst Fußnote 1 diese Seite. ⁴ Bezüglich der Literatur über Resorption der Zuckerarten vgl. Fußnote 1 diese Seite. ⁵ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 25 u. 26.

nötige Zeit nicht finden können, ist a priori anzunehmen und ist von RÖHMANN und NAGANO direkt erwiesen worden. Dementsprechend kann es nicht auffallen, daß man in Fällen von alimentärer Glykosurie mehrmals auch Disaccharide im Harn gefunden hat¹.

Bezüglich der Wege, auf welchen die Zuckerarten in den Blutstrom hineingelangen, weiß man durch die Untersuchungen von LUDWIG, v. MERING u. a., daß die Zuckerarten ebenso wie die wasserlöslichen Stoffe überhaupt gewöhnlichenfalls nicht in nennenswerter Menge in die Chylusgefäße übertreten, sondern zum allergrößten Teil von dem Blute in die Kapillaren der Villi aufgenommen werden und auf diesem Wege in die Blutmasse hineingelangen. Diese an Tieren gewonnene Erfahrung ist auch für den Menschen durch die Beobachtungen von J. MUNK und ROSENSTEIN² bestätigt worden.

Der Grund, warum der Zucker wie andere gelöste Stoffe nicht in nennenswerter Menge in die Chylusgefäße übergeht, ist nach HEIDENHAIN³ in den anatomischen Verhältnissen, in der Anordnung der Kapillaren dicht unter der Epithelschicht zu suchen. Gewöhnlichenfalls finden diese Kapillaren die zur Aufnahme des Wassers und der in ihm gelösten Stoffe nötige Zeit. Wenn aber auf einmal größere Mengen von Flüssigkeit, z. B. von einer Zuckerlösung, in den Darm eingeführt werden, ist dies nicht mehr möglich, und in diesem Falle geht auch ein Teil der gelösten Stoffe in die Chylusgefäße und den Ductus thoracicus über (GINSBERG, RÖHMANN)⁴.

Den Übergang von Zucker in den Harn, wenn auf einmal größere Zuckermengen eingenommen werden und die Assimilationsgrenze überschritten wird, könnte man wohl am einfachsten durch die Annahme erklären, daß ein Teil des Zuckers mit Umgehung der Leber in den großen Kreislauf gelangt, oder daß die Leber nicht Zeit hat, den Zucker zurückzuhalten und zu Glykogen zu verarbeiten. Nach den von DE FILIPPI⁵ an Hunden mit ECKSchen Fisteln gemachten Beobachtungen scheint es aber, als wäre die Rolle der Leber für solche Fälle etwas zu hoch geschätzt worden. Die in solcher Weise operierten Tiere konnten nämlich, ohne glykosurisch zu werden, unbegrenzt große Mengen Stärke aufnehmen. Die Assimilationsgrenze lag allerdings bei ihnen etwas tiefer, aber qualitativ verhielten sie sich wie normale Tiere und mit steigender Zuckerezufuhr konnten sie auch steigende Zuckermengen zurückhalten.

Die Einführung von größeren Zuckermengen auf einmal in den Darmkanal kann auch leicht zu Störungen mit diarrhoischen Darmentleerungen führen. Wenn man aber die Kohlehydrate in der Form von Stärke einführt, so können sehr große Mengen davon ohne Störungen resorbiert werden, und die Aufsaugung kann eine sehr vollständige sein. So fand z. B. RUBNER folgendes: Bei Aufnahme von 508—670 g Kohlehydraten, als Weizenbrot, pro Tag betrug der nicht resorbierte Anteil derselben nur 0,8—2,6%. Für Erbsen, in einer Menge von 357 bis 588 g verzehrt, war der Verlust 3,6—7% und für Kartoffeln (718 g) 7,6%. CONSTANTINIDI fand bei Aufnahme von 367—380 g Kohlehydrat, hauptsächlich als Kartoffeln, einen Verlust an Kohlehydraten von nur 0,4—0,7%. In den Versuchen von RUBNER wie von HULTGREN und LANDERGREN⁶ mit Roggenbrot war die Ausnutzung der Kohlehydrate weniger vollständig, indem nämlich der

¹ Hinsichtlich der Literatur über den Übergang verschiedener Zuckerarten in den Harn kann auf den Aufsatz von C. VORR über die Glykogenbildung in Zeitschr. f. Biol. 28 und F. VORR, Verh. d. Ges. f. Morph. u. Physiol. in München 1896 und Deutsch. Arch. f. klin. Med. 58 verwiesen werden. Vgl. auch BLUMENTHAL, Zur Lehre von der Assimilationsgrenze der Zuckerarten, Inaug.-Dissert. 1903, Straßburg und W. BRASCH, Zeitschr. f. Biol. 50.
² v. MERING, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1877; MUNK und ROSENSTEIN, VIRCHOWS Arch. 123.
³ PFLÜGERS Arch. 43, Supplbd. ⁴ GINSBERG, PFLÜGERS Arch. 44; RÖHMANN ebenda 41.
⁵ Zeitschr. f. Biol. 49 u. 50. ⁶ RUBNER, Zeitschr. f. Biol. 15 u. 19; CONSTANTINIDI ebenda 23; HULTGREN und LANDERGREN, Nord. med. Arch. 21.

Verlust in einigen Fällen sogar auf 10,4–10,9% stieg. Aus den bisherigen Erfahrungen folgt aber jedenfalls, daß der Mensch ohne Schwierigkeit mehr als 500 g Kohlehydrate pro Tag resorbieren kann.

Für die Verdauung und Resorption der Amylazeen betrachtet man allgemein das Pankreas als das wichtigste Organ, und es fragt sich also, wie die Resorption dieser Stoffe nach der Ausrottung des Pankreas sich verhält. Wie für die Resorption des Eiweißes, so haben auch die bisherigen Beobachtungen wechselnde Zahlen für die Resorption der Stärke ergeben. In einigen Fällen war die Resorption fast nicht, in anderen wiederum ziemlich beeinträchtigt, und bei pankreaslosen Hunden hat man sie sogar bis auf 50% der eingenommenen Stärkemenge herabgesetzt gefunden (ROSENBERG, CAVAZZANI)¹.

Als die unvergleichlich wichtigste Form für die Resorption des Fettes betrachtete man früher allgemein die Emulsion. Eine solche findet man auch im Chylus nach Einführung nicht nur von Neutralfett, sondern auch von Fettsäuren in den Darm. Die Fettsäuren sind indessen nicht als solche in dem emulgierten Chylusfette enthalten. Durch Untersuchungen von J. MUNK, deren Richtigkeit später von anderen konstatiert wurde, ist es nämlich festgestellt worden, daß die Fettsäuren vor ihrem Übergange in den Chylus zum allergrößten Teil durch eine Synthese in Neutralfett übergeführt und als solche mit dem Chylusstrom dem Blute zugeführt werden. Diese Synthese soll schon in der Schleimhaut verlaufen (MOORE u. a.)².

Die Annahme, daß das Fett hauptsächlich als Emulsion resorbiert werde, war teils in dem reichlichen Vorkommen von emulgiertem Fette im Chylus nach Fettahrung und teils darin begründet, daß man nach einer solchen Nahrung oft eine Fettemulsion im Darne findet. Da indessen im Darmkanale eine reichliche Spaltung von Neutralfett vorkommt, und da ferner die Fettsäuren nicht als solche, sondern erst nach einer Synthese mit Glycerin zu Neutralfett als emulgiertes Fett im Chylus vorkommen, war man im Zweifel darüber, inwieweit das emulgierte Chylusfett von einer Aufnahme schon im Darne emulgierten Neutralfettes herrührte oder von einer nachfolgenden Emulgierung des synthetisch regenerierten Neutralfettes herzuleiten war. Ein solcher Zweifel war um so mehr berechtigt, als, wie FRANK³ gezeigt hat, die Fettsäureäthylester zwar vom Darne aus reichlich aufgenommen werden, aber nicht als solche, sondern als abgespaltene Fettsäuren, aus denen dann das neutrale, emulgierte Chylusfett gebildet worden ist.

Die Annahme einer Resorption des Fettes als Emulsion stieß übrigens auch auf die Schwierigkeit, daß die mit Hilfe von Seifen zustande gebrachten Emulsionen in einer sauren Flüssigkeit nicht beständig sind, infolge wovon wohl auch eine solche Emulsion in dem Darminhalte, so lange er noch sauer ist, kaum vorkommen dürfte. Diese Schwierigkeit ist indessen nicht zu hoch zu schätzen, weil einerseits die Reaktion oft hauptsächlich von Kohlensäure und Bikarbonat bedingt ist und weil übrigens, wie schon KÜHNE fand und darauf MOORE und KRUMBHOLZ⁴ gezeigt haben, die Eiweißstoffe eine konservierende Wirkung auf Fettemulsionen ausüben.

Die Ansicht über die Fettresorption war also früher die, daß das Fett sowohl in wasserlöslicher Form als Seifen wie auch als emulgiertes Fett resorbiert wird, wobei man allgemein die letztgenannte Form als die wichtigste betrachtete.

¹ CAVAZZANI, Zentralbl. f. Physiol. 7. Siehe im übrigen Fußnote 1, S. 415. Vgl. auch LOMBROSO, HOFMEISTERS Beiträge 8. ² MUNK, VIRCHOWS Arch. 80; vgl. ferner v. WALTHER, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1890; MINKOWSKI, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 21; FRANK, Zeitschr. f. Biol. 36; MOORE, vgl. Bioch. Zentralbl. 1, 741; FRANK und RITTER, Zeitschr. f. Biol. 47; NOLL, PFLÜGERS Arch. 136. ³ Zeitschr. f. Biol. 36. ⁴ KÜHNE, Lehrb. d. physiol. Chem. S. 122; MOORE und KRUMBHOLZ, Journ. of Physiol. 22.

Diese Ansicht hat indessen in neuerer Zeit durch die Arbeiten von MOORE und ROCKWOOD und vor allem durch die umfassenden Arbeiten von PFLÜGER¹ eine wesentliche Umgestaltung erfahren.

MOORE und ROCKWOOD haben die große Lösungsfähigkeit der Galle für Fettsäuren gezeigt, und in weiterer Verfolgung dieser Untersuchungen hat MOORE mit PARKER gefunden, daß die Galle die Löslichkeit der Seifen in Wasser erhöht und deren Gelatinieren verhindern kann, ein Umstand, dem sie eine noch größere Bedeutung für die Resorption der Fette als der Löslichkeit der Fettsäuren in Galle zumessen. Für die Löslichkeit sowohl der letzteren wie der Seifen ist übrigens auch der Gehalt der Galle an Lezithin von Wichtigkeit. Nach den genannten Forschern soll nun die Resorption des Fettes aus dem Darne wesentlich durch die Lösungsfähigkeit der Galle für Seifen und freie Fettsäuren bedingt sein. Das Neutralfett wird gespalten und die freien Fettsäuren werden resorbiert, einerseits als solche in der Galle gelöst, andererseits an Alkali gebunden als Seifen. Aus den Fettsäuren wird darauf Neutralfett regeneriert, und es wird das hierbei freigewordene Alkali der Seifen in den Darm zurück sezerniert und zu neuer Seifenbildung wieder disponibel gemacht. Nach CRONER findet die Resorption von Seifen nur in den unteren Abschnitten des Dünndarms statt.

Die Bedeutung der Galle, der Seifen und des Alkalikarbonates für die Resorption des Fettes ist jedoch vor allem von PFLÜGER durch sehr eingehende Untersuchungen näher studiert worden. Er hat die Lösungsfähigkeit der genannten Stoffe — sowohl eines jeden für sich wie auch verschiedener Gemengen derselben — für die verschiedenen Fettsäuren quantitativ ermittelt und die Wirkungsweise der Galle näher studiert. Auf Grund seiner Untersuchungen ist er zu der Ansicht gelangt, daß überhaupt kein ungespaltenes Fett resorbiert wird, daß alles Fett vor seiner Resorption erst in Glycerin und Fettsäuren gespalten werden muß, und daß die Galle infolge ihrer Lösungsfähigkeit für Seifen und Fettsäuren für die Resorption sogar der größten verzehrten Fettmengen ausreichend ist. Der Sinn der Emulsionsbildung ist nach dieser Ansicht der, daß hierdurch das Fett der Lipase oder den fettspaltenden Agenzien überhaupt die möglichst größte Oberfläche darbietet. Die Möglichkeit, daß alles Fett erst gespalten werden muß und daß also kein ungespaltenes Fett resorbiert wird, ist nach diesen Untersuchungen nicht in Abrede zu stellen.

Die nächste Frage ist die, ob alles Fett oder die Hauptmasse desselben den Weg durch die Lymphgefäße und den Ductus thoracicus zum Blute einschlägt. K. HALL fand, daß nach Unterbindung der Chylusgefäße einer Darmschlinge bei der Katze die Blutbahnen vertretungsweise für die Chylusgefäße das Fett aufzunehmen vermögen². MUNK und ROSENSTEIN³ konnten bei ihren Untersuchungen an einem Mädchen mit Lymphfistel reichlich 60% von dem eingeführten Fette in dem Chylus wieder finden, und von der ganzen Fettmenge im Chylus waren hierbei nur 4—5% als Seifen vorhanden. Selbst nach Verfütterung von einer fremden Fettsäure, der Erukasäure, fanden sie 37% der eingeführten Menge als Neutralfett in dem Chylus wieder. Nie findet man indessen alles eingeführte Fett im Chylus; es gibt immer einen nicht unbedeutenden Teil des resorbierten Fettes, dessen Schicksal man nicht hat verfolgen können.

Die Vollständigkeit, mit welcher das Fett resorbiert wird, hängt unter normalen Verhältnissen wesentlich von der Art des Fettes ab. In dieser Hinsicht weiß man, besonders durch die Untersuchungen von MUNK und ARNSCHINK⁴,

¹ Bezüglich der neueren Literatur über Fettresorption kann auf die Arbeiten von PFLÜGER in seinem Arch. 80, 81, 82, 85, 88, 89 u. 90, wo auch die Arbeiten anderer Forscher zitiert und besprochen worden sind, hingewiesen werden; vgl. auch CRONER, Bioch. Zeitschr. 23; LOMBROSO, Arch. di Fisiol. 5. ² Zeitschr. f. Biol. 62, 448 (1913). ³ VIRCHOWS Arch. 123.

⁴ MUNK, VIRCHOWS Arch. 80 u. 95; ARNSCHINK, Zeitschr. f. Biol. 26.

daß die Fettarten mit höherem Schmelzpunkt, wie z. B. der Hammeltalg und besonders das Stearin, weniger vollständig als die leicht schmelzbaren Fette, wie Schweine- und Gänsefett, Olivenöl u. dgl. resorbiert werden. Auch auf die Geschwindigkeit der Resorption übt die Art des Fettes Einfluß aus, indem nämlich, wie MUNK und ROSENSTEIN fanden, das feste Hammelfett langsamer als das flüssige Lipanin aufgesaugt wurde. Die Ausgiebigkeit der Fettresorption im Darmkanale ist übrigens unter physiologischen Verhältnissen eine sehr bedeutende. Ein von VOIT untersuchter Hund nahm von 350 g verzehrtem Fett (Butterschmalz) im Tag 346 g aus dem Darmkanale auf, und nach den Versuchen von RUBNER¹ können im Darne des Menschen bis über 300 g Fett pro Tag zur Aufsaugung gelangen. Das Fett wird, wie die Versuche von RUBNER lehren, weit vollständiger resorbiert, wenn es frei in der Form von Butter oder Schmalz als wenn es als Speck, in den Zellen des Fettgewebes eingeschlossen, mit der Nahrung zugeführt wird.

Schon längst hat CLAUDE BERNARD bei Versuchen an Kaninchen, bei welchen Tieren der Ductus choledochus in den Dünndarm oberhalb des Pankreasganges einmündet, gefunden, daß nach fettreicher Nahrung die Chylusgefäße des Darmes oberhalb des Pankreasganges durchsichtig, unterhalb desselben aber milchig weiß sind und daß also die Galle allein ohne den Pankreassaft eine durch eine Emulsion erkennbare Resorption von Fett nicht bewirkt. DASTRE² hat an Hunden den umgekehrten Versuch ausgeführt, indem er nämlich den Ductus choledochus unterband und eine Gallenfistel anlegte, durch welche die Galle in den Darm unterhalb der Mündung des pankreatischen Ganges einfließen konnte. Da die Versuchstiere nach einer fettreichen Mahlzeit getötet wurden, waren die Chylusgefäße erst unterhalb der Einmündung der Gallenfistel milchig weiß. Hieraus zieht DASTRE den Schluß, daß für die Resorption des Fettes ein Zusammenwirken von Galle und Pankreassaft von Wichtigkeit sei, eine Annahme, welche mit vielen anderen Erfahrungen im besten Einklange ist.

Durch zahlreiche Beobachtungen von BIDDER und SCHMIDT, VOIT, RÖHMANN, FR. MÜLLER, J. MUNK³ u. a. ist es sicher festgestellt worden, daß bei Ausschluß der Galle vom Darmkanale die Fettresorption dermaßen herabgesetzt werden kann, daß nur $\frac{1}{7}$ bis etwa $\frac{1}{2}$ des bei Gallenzutritt resorbierten Fettquantums zur Resorption gelangt. Auch bei Ikterischen ist eine beträchtliche Herabsetzung der Fettresorption bei vollständigem Ausschluß der Galle sicher nachgewiesen worden. Wie unter normalen Verhältnissen, so werden auch bei Abwesenheit der Galle im Darne die leichter schmelzenden Anteile eines Fettgemenges vollständiger resorbiert als die schwerer schmelzenden. So fand J. MUNK bei Versuchen mit Schweineschmalz und Hammeltalg an Hunden, daß nach Ausschluß der Galle vom Darm die Resorption von hoch schmelzendem Talg fast um das Doppelte stärker Not leidet als die Aufnahme von Schmalz.

Durch die Untersuchungen von RÖHMANN und J. MUNK weiß man ferner, daß bei Abwesenheit von Galle die Relation zwischen Fettsäuren und Neutralfett derart verändert wird, daß etwa 80–90% des mit dem Kote unbenutzt ausgestoßenen Fettes aus Fettsäuren bestehen, während unter normalen Verhältnissen in den Fäzes auf 1 Teil Neutralfett etwa 2–2 $\frac{1}{2}$ Teile freie Fettsäuren oder weniger kommen. Wie der relativ größere Gehalt des Kotfettes an freien Fettsäuren nach Ausschluß der Galle vom Darne zustande kommt, läßt sich noch nicht mit Sicherheit sagen.

Daß die Galle von großer Bedeutung für die Fettresorption ist, steht also jedenfalls fest. Ebenso sicher ist es aber, daß auch bei Abwesenheit von Galle

¹ VOIT, Zeitschr. f. Biol. 9; RUBNER ebenda 15. ² Arch. de physiol. (5) 2. ³ F. MÜLLER, Sitz.-Ber. d. phys.-med. Gesellsch. zu Würzburg 1885; J. MUNK, VIRCHOWS Arch. 122; vgl. im übrigen die Fußnoten 5, S. 403 und 1, Seite 404.

recht bedeutende Fettmengen aus dem Darne resorbiert werden können. Wie steht es aber in dieser Hinsicht mit der Bedeutung des Pankreassaftes?

Es liegen hierüber recht zahlreiche Beobachtungen an Tieren (ABELMANN und MINKOWSKI, SANDMEYER, HARLEY, ROSENBERG, HÉDON und VILLE) und auch an Menschen (von FR. MÜLLER und DEUCHER)¹ vor. Gemeinsam für alle diese Beobachtungen ist eine nach der Exstirpation bzw. Verödung der Drüse oder dem Ausschlusse des Saftes vom Darne eintretende, mehr oder weniger hochgradige Herabsetzung der Fettresorption. Über die Größe dieser Herabsetzung gehen aber die Erfahrungen weit auseinander, indem man nämlich in einigen Fällen keine, in anderen dagegen eine noch recht bedeutende Fettresorption bei derselben Tierart (Hund) und sogar demselben Tiere beobachtet hat. Nach MINKOWSKI und ABELMANN sollen nach vollständiger Pankreasexstirpation die mit der Nahrung eingeführten Fette überhaupt nicht mehr resorbiert werden, und eine Ausnahme macht nur die Milch, von deren Fettgehalt stets ein mehr oder weniger großer Teil, 28—53%, zur Resorption gelangen soll. Andere Forscher sind indessen zu anderen Resultaten gelangt, und HARLEY hat Fälle beobachtet, wo bei Hunden von dem Milchfette nur 4% oder, bei möglichst vollständigem Ausschluß der Darmbakterien, überhaupt gar nichts resorbiert wurde. Die Verhältnisse können also in den verschiedenen Fällen recht verschiedenartig sich gestalten und auch bei verschiedenen Tierarten ist das Verhalten nicht dasselbe.

Es besteht jedoch, wie besonders LOMBROSO gezeigt hat, ein wesentlicher Unterschied zwischen den Wirkungen einer Exstirpation der Drüse und einem verhinderten Zuflusse des Sekretes zu dem Darne. In dem letzten Falle kann die Resorption, wie z. B. in den von NIEMANN mitgeteilten Versuchen, ohne wesentliche Störung fortgehen, während die Totalexstirpation der Drüse nach LOMBROSO² die schwersten Störungen zur Folge hat. LOMBROSO ist auch der Ansicht, daß das Pankreas unabhängig von der äußeren Sekretion in irgend einer Weise (durch endokrine Stoffe?) die Nährstoffresorption und die Tätigkeit der Pankreasenzyme im Darne beeinflußt. Für die Beurteilung dieser Ansicht wäre es von dem allergrößten Interesse, zu wissen, wie der Ausschluß des Pankreassaftes vom Darne auf die anderen Faktoren der Verdauung, wie auf die Absonderung der anderen Sekrete und ihre Wirksamkeit einwirkt. In dieser Hinsicht weiß man bisher gar zu wenig, die Arbeit von ZUNZ und MAYER (vgl. S. 414) spricht aber dafür, daß solche Rückwirkungen wohl vorkommen dürften. Unter solchen Umständen ist es noch nicht möglich, zu der Ansicht LOMBROSOS bestimmte Stellung zu nehmen.

LOMBROSO hat ferner gefunden, daß nach der Exstirpation des Pankreas die Hunde bisweilen mehr Fett ausscheiden als sie in der Nahrung erhielten, daß dieses ausgeschiedene Fett, welches von einer Fettabsonderung im Darmkanale herrührt, eine andere Zusammensetzung als das eingeführte Fett hat und daß auch in diesen Fällen eine Resorption von Fett stattfindet. Daß selbst bei gleichzeitiger Abwesenheit von sowohl Galle wie Pankreassaft die Tiere noch etwas Fett resorbieren können, haben auch die Untersuchungen von HÉDON und VILLE sowie die von CUNNINGHAM³ gelehrt.

Der Grund, warum die Fettresorption bei Abwesenheit von Galle im Darne daniederliegt, dürfte wohl in dem oben über die Rolle der Galle bei der

¹ MÜLLER, Untersuchungen über den Ikterus, Zeitschr. f. klin. Med. 12; HÉDON und VILLE, Arch. de physiol. (5) 9; HARLEY, Journ. of Physiol. 18; Journ. of Pathol. and Bacteriol. 1895 und Proc. roy. soc. 61; bezüglich der anderen Autoren vgl. man Fußnote 2, S. 414. ² LOMBROSO, vgl. Bioch. Zentralbl. 3, 67 u. 566 u. 4, 738, ferner Compt. rend. soc. biol. 57; HOFMEISTERS Beiträge 8 u. 11; PFLÜGERS Arch. 112 und Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 56 u. 60; NIEMANN l. c. ³ HÉDON und VILLE l. c.; CUNNINGHAM, Journ. of Physiol. 23.

Fettresorption Gesagten zu suchen sein. Schwieriger ist es zu sagen, warum bei Abwesenheit von Pankreassaft ebenfalls die Fettresorption herabgesetzt ist. Am nächsten liegt allerdings die Annahme, daß die Spaltung des Neutralfettes hierbei weniger vollständig geschieht; aber dies scheint nicht der Fall zu sein, denn das nicht resorbierte Kotfett besteht bei Ausschluß (sowohl der Galle wie) des Pankreassaftes (MINKOWSKI und ABELMANN, HARLEY, HÉDON und VILLE, DEUCHER) zum allergrößten Teil aus freien Fettsäuren. Es muß also auch in diesen Fällen eine, durch die Magen- und Darm lipase, durch Mikroorganismen oder andere noch unbekannte Momente bewirkte ergiebige Fettspeilung stattgefunden haben. Man könnte ferner vielleicht die mangelhafte Fettresorption nach der Pankreasextirpation durch den Wegfall eines bedeutenden Teiles des zur Seifenbildung erforderlichen Alkalis erklären wollen; da aber nach SANDMEYER bei pankreaslosen Hunden die Fettresorption durch Zugabe von fein zerhacktem Pankreas zu dem Fette wesentlich erhöht wird, scheint auch diese Erklärung nicht befriedigend zu sein. Die Ursache liegt vielleicht darin, daß nach Pankreasextirpation die Spaltung des Fettes hauptsächlich durch Bakterien in solchen Abschnitten des Darmkanales geschieht, wo die Verhältnisse für eine Fettresorption nicht günstig sind.

Mit dem Wasser werden auch die löslichen Salze resorbiert. Für die Resorption solcher Salze, welche, wie z. B. die Erdphosphate, bei alkalischer Reaktion in Wasser unlöslich sind, scheint das Eiweiß, welches nicht unerhebliche Mengen solcher Salze lösen kann, von großer Bedeutung zu sein.

Wie andere gelöste Stoffe können auch die löslichen Bestandteile der Verdauungssekrete und namentlich durch die krankhaft veränderte Darmwand auch Toxine und Fermente resorbiert werden. Für eine Resorption von Gallenbestandteilen unter physiologischen Verhältnissen spricht nach der gewöhnlichen Ansicht das Vorkommen von Urobilin im Harn, während die Frage nach dem Vorkommen von sehr kleinen Spuren von Gallensäuren im normalen Harn etwas streitig ist. Besser scheint eine Resorption von Gallensäuren aus dem Darne durch andere Beobachtungen sichergestellt zu sein. So hat TAPPEINER¹ Lösungen von gallensauren Salzen bekannter Konzentration in eine abgebundene Darmschlinge eingeführt und nach einiger Zeit den Inhalt untersucht. Er beobachtete hierbei, daß in dem Jejunum und dem Ileum, nicht aber in dem Duodenum, eine Resorption von Gallensäuren stattfindet, und er fand ferner, daß in dem Jejunum von den zwei Gallensäuren nur die Glykocholsäure resorbiert wird. Es ist ferner längst von SCHIFF die Ansicht ausgesprochen worden, daß die Galle einen intermediären Kreislauf derart durchmacht, daß sie aus dem Darne resorbiert, dann mit dem Blute der Leber zugeführt und endlich durch dieses Organ aus dem Blute eliminiert wird. Gegen diese Angabe sind zwar von einigen Seiten Einwände erhoben worden, aber ihre Richtigkeit scheint jedoch durch die Beobachtungen anderer, wie PREVOST und BINET und besonders STADELMANN und seiner Schüler² bewiesen zu sein. Nach Einführung von fremder Galle in den Darm eines Tieres können auch die fremden Gallensäuren in der sezernierten Galle des Versuchstieres wieder erscheinen.

Wie verhält sich die Resorption nach Entfernung größerer Teile der verschiedenen Darmabschnitte? HARLEY³ hat an Hunden teils eine partielle und teils eine totale Exstirpation des Dickdarmes ausgeführt. Die vollständige Exstirpation hatte zur Folge eine bedeutende Vermehrung der Exkremente, hauptsächlich wegen der etwa fünffachen Vermehrung des Wassers. Fette und Kohlehydrate wurden ebenso vollständig wie normal resorbiert. Die Resorption der

¹ Wien. Sitz.-Ber. 77. ² SCHIFF, PFLÜGERS Arch. 3; PREVOST und BINET, Compt. Rend. 106; STADELMANN, Der Ikterus usw. Stuttgart 1891. ³ Proc. roy. soc. 64.

Eiweißstoffe war dagegen herabgesetzt, auf nur 84% gegenüber 93–98% bei normalen Hunden. In den Fäzes fanden sich nach der Exstirpation bisweilen kein Urobilin oder nur Spuren davon, während Gallenfarbstoff in reichlicher Menge vorhanden war.

ERLANGER und HEWLETT fanden, daß Hunde, denen 70–83% von der Gesamtlänge des Jejunums und Ileums entfernt worden waren, ebenso lange als andere Tiere am Leben erhalten werden konnten, wenn nur die Nahrung nicht zu reich an Fett war. Bei großem Fettgehalt der Nahrung wurden bis zu 25% Fett gegenüber 4–5% bei normalen Tieren mit den Fäzes entleert. Unter denselben Umständen konnte auch die Stickstoffmenge in den Fäzes bis auf das Doppelte der normalen Menge sich vermehren. LONDON und STASSOW fanden, daß nach Resektion von Ileum höherliegende Verdauungskanalabschnitte die weggefallene Verdauung und Resorption übernehmen; nach Jejunumresektion scheint der Dickdarm zur Kompensationswirkung herangezogen zu werden¹. S. F. KAPLAN berichtet über einen Hund, dem zunächst der Magen und dann das Ileum entfernt worden war; 4 Monate später wurde auch das Kolon reseziert. Die Entfernung des Ileums verursachte keinerlei Veränderung in der Ausnutzung der Nahrung und noch 4 Monate nach der Kolonresektion konnte das Tier die Nahrung gut ausnutzen, ohne Abmagerung zu zeigen².

Nach Ausschaltung des Blinddarmes beim Kaninchen konnten BERGMANN und HULTGREN³ keine bestimmte Einwirkung auf die Ausnutzung der Zellulose und ebensowenig eine verminderte Ausnutzbarkeit der übrigen Nahrungsbestandteile konstatieren. ZUNTZ und USTJANZEW⁴ fanden ebenfalls, daß die Entfernung des Blinddarmes keinen Einfluß auf die Ausnutzung des Stickstoffes hat; aber sonst kamen sie zu anderen Resultaten. Sie fanden nämlich, daß der Blinddarm der Nager von großer Bedeutung für die Verdauung der Rohfaser und der Pentosane ist. Bei Fütterung mit Heu und Weizen fielen also beispielsweise nach Entfernung des Blinddarmes bei Kaninchen die Verdauungskoeffizienten für Rohfaser von 42,8% auf 23,4–18,7% und für Pentosane von 50% auf 40–28,7%.

Die Frage nach den Kräften, welche bei der Resorption wirksam sind, ist noch nicht in befriedigender Weise aufgeklärt. Wohl hat man geltend zu machen versucht, daß die Resorption auf Filtration, d. h. auf irgendwelchen hydrostatischen Druckdifferenzen zwischen dem Darminhalt und dem Blut beruhen könne. Eine solche Druckdifferenz von genügender Größe scheint aber nicht vorhanden zu sein, und außerdem kann die resorbierte Lösung in bezug auf ihre Zusammensetzung keineswegs als das Filtrat des Darminhaltes betrachtet werden. Eine größere Rolle spielen ohne Zweifel Diffusionsprozesse, welche die gleiche Konzentration sämtlicher aufgelöster Stoffe zu beiden Seiten des Darmepithels (im Darminhalt und im Blute) herzustellen bestrebt sein müssen. Solche Prozesse müssen aber nach dem in Kapitel I über den osmotischen Druck Gesagten in hohem Grade durch die Durchlässigkeit der Darmmembran für die gelösten Stoffe und für Wasser beeinflusst werden. Indessen genügen die Diffusionsströme auch nicht für die Erklärung der Resorption, da nach COHNHEIM der Erfolg ein anderer bleibt, je nachdem der Darm überlebend oder tot ist, und überhaupt im lebenden Darm ganz unabhängig von Konzentrationsdifferenzen eine Strömung von Darmlumen in die Außenflüssigkeit sich merkbar macht; das Zustandekommen dieser Strömung bleibt unaufgeklärt⁵.

¹ ERLANGER und HEWLETT, Amer. Journ. of Physiol. 6; LONDON und STASSOW, Zeitschrift f. physiol. Chem. 74, 349 (1911). ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 87, 367 (1913). ³ Skand. Arch. f. Physiol. 14. ⁴ Verhandl. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin 1904–1905. ⁵ Zeitschr. f. Biol. 36–39.

Andere Forscher haben die Frage aufgeworfen, ob bei der Resorption Oberflächenkräfte (Adsorptionserscheinungen) wirksam sein können¹. Indessen ist es noch nicht gelungen, die Resorbierbarkeit eines Stoffes in einfacher Beziehung zu dessen Einfluß auf die Oberflächenspannung des Wassers und wässrigen Lösungen zu bringen.

Unter solchen Umständen und da weder der Umfang noch der Plan dieses Buches ein näheres Eingehen auf die zahlreichen, die Theorie der Resorption betreffenden Untersuchungen gestattet, muß bezüglich dieser Streitfragen auf größere Werke² und auf die Lehrbücher der Physiologie hingewiesen werden.

¹ J. TRAUBE, *Bioch. Zeitschr.* **24**, 324 (1910), wo auch Literatur. ² Man vgl. hierüber wie bezüglich der Literatur: HÖBER, *Physik. Chemie der Zelle und Gewebe*, Leipzig 1922, sowie in KORÁNYI und RICHTER, *Physikalische Chemie und Medizin*, Leipzig 1907, **1**, 295; J. MUNK, *Ergebn. d. Physiol.* **1**, Abt. 1; HAMBURGER, *Osmotischer Druck und Ionenlehre* **2**, Wiesbaden 1904.

Zehntes Kapitel.

Gewebe der Bindesubstanzgruppe.

I. Das Bindegewebe.

Die Formelemente des typischen Bindegewebes sind Zellen verschiedener Art, von nicht näher erforschter Zusammensetzung, und leimgebende Fibrillen, welche wie die Zellen in einer Grund- oder Interzellulärsubstanz eingebettet liegen. Die Fibrillen bestehen aus Kollagen. Die Grundsubstanz enthält hauptsächlich Mukoid (Tendomukoid) und daneben die in der Parenchymflüssigkeit vorkommenden Eiweißstoffe, Serumglobulin und Serumalbumin (LOEBISCH)¹.

Das Bindegewebe enthält auch oft aus Elastin bestehende Fasern oder Bildungen in wechselnder, bisweilen so vorherrschender Menge, daß das Bindegewebe fast in elastisches Gewebe übergeht. Endlich kommt auch eine dritte Art von Fasern, die retikulierten Fasern, welche nach SIEGFRIED aus Retikulin bestehen, in dem retikulierten Gewebe vor.

Werden fein zerschnittene Sehnen mit kaltem Wasser oder Kochsalzlösung extrahiert, so werden die in der Nahrungsflüssigkeit gelösten Eiweißstoffe nebst ein wenig Mukoid herausgelöst. Extrahiert man dann den Rückstand mit halb gesättigtem Kalkwasser, so löst sich das Mukoid und kann mit überschüssiger Essigsäure aus dem filtrierten Auszuge gefällt werden. Der ausgelaugte Rückstand enthält die Bindegewebsfibrillen nebst Zellen und elastischer Substanz.

Das sog. Sehnenmucin ist kein echtes Mucin, sondern ein Mukoid, welches, wie zuerst von LEVENE und dann von CUTTER und GIES gezeigt wurde, einen Teil des Schwefels als eine der Chondroitinschwefelsäure verwandte Säure enthält. Dieses Mukoid, welches nach CUTTER und GIES wahrscheinlich ein Gemenge von mehreren Glykoproteiden ist, hat nach den übereinstimmenden Analysen von CHITTENDEN und GIES wie von CUTTER und GIES einen Gehalt von 2,2—2,33% Schwefel. Die Menge des als Schwefelsäure abspaltbaren Schwefels fanden CUTTER und GIES² gleich 1,33—1,62%. Eine dem Sehnenmukoid jedenfalls sehr nahestehende Substanz hat VAN LIER aus der Lederhaut von Menschen und einigen Tieren dargestellt. Dieses Mukoid gab eine Ätherschwefelsäure (eine Glukothionsäure) mit 1,58—3,03% Schwefel in dem Bariumsalze, etwas wechselnd bei verschiedenen Tieren. Sie gab die Orzinreaktion der Glukuronsäure. Die Ätherschwefelsäure des Sehnenmukoids ist nach LEVENE und LÓPEZ SUÁREZ³ Chondroitinschwefelsäure (vgl. Knorpel).

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 10. ² LEVENE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 31 u. 39; CUTTER und GIES, Amer. Journ. of Physiol. 6; CHITTENDEN und GIES, MALYS Jahresb. 26; VAN LIER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 61. ³ Journ. of biol. Chem. 36.

Die Bindegewebsfibrillen sind elastisch und quellen etwas in Wasser, stärker in verdünntem Alkali oder Essigsäure. Sie schrumpfen dagegen durch Einwirkung von einigen Metallsalzen (wie Ferrosulfat oder Quecksilberchlorid) und von Gerbsäure, welche Stoffe mit dem Kollagen unlösliche Verbindungen eingehen. Unter diesen Verbindungen, welche die Fäulnis des Kollagens verhindern, hat die Verbindung mit Gerbsäure große technische Verwendung zur Herstellung des Leders gefunden. Bezüglich des Kollagens, des Glutins, des Elastins und des Retikulins vgl. man Kapitel 2, S. 90—94.

Die unter dem Namen Schleim- oder Gallertgewebe beschriebenen Gewebe sind mehr durch ihre physikalischen als durch ihre chemischen Eigenschaften charakterisiert und sie sind überhaupt wenig studiert. Soviel ist jedenfalls sicher, daß das Schleim- oder Gallertgewebe wenigstens in gewissen Fällen, wie bei den Akalephen, kein Muzin enthält.

Das zur Untersuchung der chemischen Bestandteile des Gallertgewebes am leichtesten zugängliche Material ist der Nabelstrang. Das darin vorkommende Muzin soll nach VAN LIER wie das Sehnenmukoid eine Ätherschwefelsäure (Glukothionsäure) geben. Diese Säure soll nach LEVENE und LÓPEZ-SUÁREZ Mukoitinschwefelsäure sein. In dem Glaskörper hat C. TH. MÖRNER¹ ein Mukoid, welches 12,27% Stickstoff und 1,19% Schwefel enthält, gefunden. Dieses Mukoid enthält ebenfalls Mukoitinschwefelsäure.

Junges Bindegewebe ist reicher an Mukoid als älteres. Nach HALLIBURTON² enthält die Haut von sehr jungen Kindern als Mittel 7,66 und die von Erwachsenen nur 3,85% Mukoid. Bei dem sog. Myxödem, bei welchem eine Neubildung von Bindegewebe in der Haut stattfindet, nimmt auch der Gehalt an Mukoid zu.

Das Bindegewebe und ebenso das elastische Gewebe ist bei jungen Tieren reicher an Wasser und ärmer an festen Stoffen als bei erwachsenen Tieren. Dies ist aus den folgenden Analysen³ von der Achillessehne (BUERGER und GIES) und dem Ligamentum Nuchae (VANDEGRIFT und GIES) ersichtlich.

	Achillessehne		Ligament	
	Kalb	Ochs	Kalb	Ochs
Wasser	675,1 ⁰ / ₀₀	628,7 ⁰ / ₀₀	651,0 ⁰ / ₀₀	575,7 ⁰ / ₀₀
Feste Stoffe	324,9	371,3	394,0	424,3
Organische Stoffe	318,4	366,6	342,4	419,6
Anorganische Stoffe.	6,1	4,7	6,6	4,7
Fett		10,4		11,2
Eiweiß		2,2		6,16
Mukoid		12,83		5,25
Elastin		16,33		316,70
Kollagen		315,88		72,30
Extraktivstoffe usw.		8,96		7,99

Bezüglich der Mineralstoffe hatte H. SCHULZ gefunden, daß das Bindegewebe reich an Kieselsäure ist. Den höchsten Gehalt an Kieselsäure fand er im Glaskörper des Rindes, nämlich 0,5814 g in 1 kg Trockensubstanz. Beim Menschen fand er in Sehnen 0,0637, in Faszien 0,1064 und in der WHARTONschen Sulze 0,244 g auf 1 kg Trockensubstanz. Der Kieselsäuregehalt ist höher in der Jugend als im Alter; beim Menschen ist er am höchsten in dem embryonalen Bindegewebe des Nabelstranges. In dem letztgenannten fand SCHULZ außerdem 0,403 g Fe₂O₃, 0,693 g MgO, 3,297 g CaO und 3,794 g P₂O₅ auf 1 kg Trockensubstanz. Die Angaben von SCHULZ über die Menge der Kieselsäure

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 18, 250. ² Mucin in Myxoedema. Further Analyses. Kings College. Collect. Papers Nr. 1, 1893. ³ BUERGER und GIES, Amer. Journ. of Physiol. 6; VANDEGRIFT und GIES ebenda 5.

stimmen indessen nicht mit den Untersuchungen von FRAUENBERGER¹, welcher in der WHARTONSchen Sulze nur einen Bruchteil der von SCHULZ angegebenen Kieselsäuremenge fand.

II. Das Knorpelgewebe.

Dieses Gewebe besteht aus Zellen und einer ursprünglich hyalinen Grundsubstanz, die jedoch derart verändert werden kann, daß in ihr ein Netzwerk von elastischen Fasern oder auch Bindegewebsfibrillen auftreten.

Die Zellen, welche Alkalien und Säuren gegenüber als sehr widerstandsfähig sich erweisen, sind nicht näher untersucht. Die Grundsubstanz sollte der älteren Anschauung gemäß aus einem, dem Kollagen analogen Stoff, dem Chondrigen, bestehen. Die Untersuchungen von MOROCHOWETZ u. a., besonders aber von C. TH. MÖRNER², haben jedoch dargetan, daß die Grundsubstanz des Knorpels aus einem Gemenge von Kollagen mit anderen Stoffen besteht.

Die Tracheal-, Thyreoideal-, Krikoideal- und Arytenoidealknorpel erwachsener Rinder enthalten nach MÖRNER in der Grundsubstanz vier Bestandteile, nämlich das Chondromukoid, die Chondroitinschwefelsäure, das Kollagen und das Albumoid.

Chondromukoid. Dieser Stoff hat nach C. MÖRNER die Zusammensetzung C 47,30, H 6,42, N 12,58, S 2,42, O 31,28%. Der Schwefel ist zum Teil locker gebunden und kann durch Einwirkung von Alkali abgespalten werden, zum Teil scheidet er sich beim Sieden mit Salzsäure als Schwefelsäure ab. Von verdünnten Alkalien wird das Chondromukoid zersetzt und liefert dabei Alkalialbuminat, Peptonsubstanzen, Chondroitinschwefelsäure, Schwefelalkali und etwas Alkalisulfat. Beim Sieden mit Säuren liefert es Azidalbuminat, Peptonsubstanzen, Chondroitinschwefelsäure und, infolge der weiteren Zersetzung der letzteren, Schwefelsäure und reduzierende Substanzen.

Das Chondromukoid ist ein weißes, amorphes, sauer reagierendes Pulver, welches in Wasser unlöslich ist, nach Zusatz von wenig Alkali sich aber leicht löst. Diese Lösung wird von Essigsäure in großem Überschuß und schon von kleinen Mengen Mineralsäure gefällt. Die Ausfällung kann von Neutralsalzen und von Chondroitinschwefelsäure verhindert werden. Die NaCl-haltige, mit HCl angesäuerte Lösung wird von Ferrozyankalium nicht gefällt. Fällungsmittel für das Chondromukoid sind dagegen: Alaun, Eisenchlorid, Bleizucker oder Bleiessig. Von Gerbsäure wird das Chondromukoid nicht gefällt, und das letztere kann sogar im Gegenteil die Ausfällung des Leimes durch Gerbsäure verhindern. Das Chondromukoid gibt die gewöhnlichen Farbenreaktionen der Eiweißkörper: mit Salpetersäure, Kupfersulfat und Alkali, dem MILLONschen und dem ADAMKIEWICZ-HOPKINSSchen Reagenze.

Chondroitinschwefelsäure und Mukoitinschwefelsäure. Die erstgenannte Säure, welche in reinem Zustande aus dem Knorpel zuerst von C. MÖRNER dargestellt und von ihm als eine Ätherschwefelsäure erkannt wurde, kommt nach ihm, außer in allen Arten von Knorpel, in der Tunica intima Aortae und spurenweise in der Knochensubstanz vor. K. MÖRNER³ hat sie in der Rinderniere und auch regelmäßig im Menschenharn gefunden. Ihr von mehreren Seiten behauptetes, aber von HANSEN geleugnetes Vorkommen in dem Amyloid ist schon im Kapitel 2, S. 130, 131 erwähnt worden. Nach LEVENE und LÓPEZ-SUÁREZ⁴ ist die in Knorpel, Sehnen, Aorta und Sklerotika vorkommende Säure Chondroitinschwefelsäure,

¹ SCHULZ, PFLÜGERS Arch. 84 u. 89, 131 u. 144; FRAUENBERGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 57. ² MOROCHOWETZ, Verhandl. d. naturh.-med. Vereins zu Heidelberg 1, Heft 5; MÖRNER, Skand. Arch. f. Physiol. 1. ³ C. MÖRNER l. c. und Zeitschr. f. physiol. Chem. 20 u. 23; K. MÖRNER, Skand. Arch. f. Physiol. 6. ⁴ Journ. of biol. Chem. 36 u. P. A. LEVENE, Hexosamins usw., Monographs of the ROCKEFELLER Institute Nr. 18 (1922).

während die im Nabelstrange, Glaskörper, Kornea, Magenschleimhaut, Serum-mukoid, Ovomukoid und Ovarialzysten vorkommende Säure Mukoitinschwefelsäure sein soll.

Die Chondroitinschwefelsäure hat nach C. MÖRNER die Formel $C_{15}H_{24}NSO_{16}$, die indessen, da die Säure zwei Atome N und S enthält, verdoppelt werden muß. Nach KONDO¹ ist die Formel $C_{30}H_{32}N_2S_2O_{32}$ und nach LEVENE und LÓPEZ-SUÁREZ ist die für das Bariumsalz sowohl der Chondroitin- wie der Mukoitinschwefelsäure gemeinsame Formel $C_{28}H_{44}N_2S_2O_{29}Ba_2$. Die Formeln von SCHMIEDEBERG² und von W. SAWJALOW³ weichen zu sehr von den nun genannten ab. Nach SCHMIEDEBERG liefert die Chondroitinschwefelsäure als nächste Spaltungsprodukte Schwefelsäure und eine stickstoffhaltige, gummiähnliche, Chondroitin genannte Substanz, die bei weiterer Zerlegung Essigsäure und das reduzierend wirkende, stickstoffhaltige Chondrosin, $C_{12}H_{21}O_{11}N$, gibt. Dieses, welches eine gummiähnliche, in Wasser lösliche einbasische Säure ist, reduziert etwas stärker als Glukose, ist dextrogyr und repräsentiert die von älteren Forschern beim Sieden des Knorpels mit einer Säure in unreinem Zustande erhaltene reduzierende Substanz. Die bei der Zerlegung des Chondrosins mit Barythydrat entstehenden Produkte machten es nach SCHMIEDEBERG wahrscheinlich, daß es die Atomgruppen der Glukuronsäure und des Glukosamins enthält.

Über die Berechtigung dieser Annahme liegen Untersuchungen von ORGLER und NEUBERG, S. FRÄNKEL, PONS und KONDO, besonders aber von LEVENE und LA FORGE⁴ vor. Namentlich durch die Arbeiten der letztgenannten ist die Richtigkeit der SCHMIEDEBERGSchen Annahme bewiesen worden, indem nämlich das Chondrosin wie ein Disaccharid sich verhält, welches Glukuronsäure und ein Hexosamin, das Chondrosamin, liefert. Bezüglich des Chondrosamins vgl. man Kapitel 3, S. 170.

Das von J. HEBTING durch Spaltung der Chondroitinschwefelsäure mit Oxalsäure erhaltene, kristallisierende Chondridin ist nach LEVENE und LÓPEZ-SUÁREZ ein Anhydrochondrosin. Nach SAWJALOW⁵ entsteht als erstes Hydrolyseprodukt der Chondroitinschwefelsäure nicht Chondroitin, sondern eine andere Substanz, Chondran, $C_{32}H_{36}NO_{18}$. Bei der Hydrolyse des Chondrosins soll nach ihm auch eine Base, C_7H_9N , entstehen, und SAWJALOW betrachtet die Chondroitinschwefelsäure in Analogie mit den Nukleinsäuren als eine Verbindung von einer Mineralsäure mit einem Glykosid (Chondrosin), welches letzteres bei der Hydrolyse in einen Zucker und eine Base zerfällt.

Die Mukoitinschwefelsäure liefert als entsprechende Spaltungsprodukte in erster Linie Schwefelsäure und Mukoitin, welches bei weiterer Zerlegung unter Abgabe von Essigsäure Mukosin gibt. Das Mukosin liefert endlich Glukuronsäure und Glukosamin (vgl. Kapitel 3, S. 169).

Die Chondroitinschwefelsäure stellt ein weißes, amorphes Pulver dar, welches sehr leicht in Wasser zu einer sauren, bei genügender Konzentration klebrigen, einer Gummilösung ähnlichen Flüssigkeit sich löst. Fast sämtliche Salze sind in Wasser löslich. Die neutralisierte Lösung wird von Zinnchlorür, basischem Bleiazetat, neutralem Eisenchlorid und von Alkohol, bei Gegenwart von wenig Neutralsalz, gefällt. Dagegen wird die Lösung nicht von Essigsäure, Gerbsäure, Blutlaugensalz und Säure, Bleizucker, Quecksilberchlorid oder Silbernitrat gefällt. In Lösungen von Leim oder Eiweiß rufen angesäuerte Lösungen von den Alkalisalzen der Chondroitinschwefelsäure Niederschläge hervor.

Die Mukoitinschwefelsäure kann, je nach dem Ausgangsmateriale, mit etwas verschiedenen Eigenschaften erhalten werden. Die eine Form (aus Nabelstrang, Glaskörper und Kornea) hat eine mehr gelatinöse Beschaffenheit nach der

¹ Bioch. Zeitschr. 26. ² Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 28. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 126. ⁴ ORGLER und NEUBERG ebenda 37; FRÄNKEL, Annal. d. Chem. 351; CH. PONS, Arch. intern. de Physiol. 8 (1909); K. KONDO, Bioch. Zeitschr. 26; LEVENE und LA FORGE, Journ. of biol. Chem. 15, 18, 20; LEVENE ebenda 26. ⁵ J. HEBTING, Bioch. Zeitschr. 63; W. SAWJALOW, Zeitschr. f. physiol. Chem. 126.

Ausfällung mit Essigsäure, eine leichtere Fällbarkeit für diese Säure und ein mehr schwerlösliches Bariumsalz als die andere (aus Magenschleimhaut, Sero- oder Ovomukoid und Ovarialzysten erhaltliche) Form.

Zur Reindarstellung des Chondromukoids und seiner Trennung von Chondroitinschwefelsäure hat C. MÖRNER ein ziemlich umständliches Verfahren ausgearbeitet, bezüglich welches auf seine Originalarbeit hingewiesen wird.

Die Darstellung der Chondroitinschwefelsäure kann nach dem Verfahren von MÖRNER, nach vorgängiger Spaltung des Mukoids mit Alkalilauge, oder nach SCHMEDEBERG, nach vorausgegangener Verdauung (des Nasenscheidewandknorpels von Schwein) mit Pepsinchlorwasserstoffsäure, geschehen. Beide Verfahrungsweisen weichen aber auch in der Fortsetzung so wesentlich voneinander ab, daß auf die Originalarbeiten hingewiesen werden muß. Dasselbe gilt von dem Verfahren von KONDO und SAWJALOW und die Arbeiten von LEVENE und Mitarbeitern, auch bezüglich der Darstellung von Mukoitinschwefelsäure.

Nach M. RAKUSIN¹ soll die Chondroitinschwefelsäure durch Aluminiumhydroxyd aus dem Chondrin quantitativ abgespalten werden können, so daß sie aus dem Filtrate leicht isoliert werden kann.

Das Kollagen des Knorpels gibt nach C. MÖRNER einen Leim, welcher nur 16,4% N enthält und welcher wohl kaum mit dem gewöhnlichen Glutin identisch sein dürfte.

In den obengenannten Knorpeln erwachsener Tiere finden sich die Chondroitinschwefelsäure und das Chondromukoid, vielleicht auch das Kollagen, um die Zellen herum gelagert als rundliche Ballen oder Klümpchen, welche die Zellen umschließen. Diese Ballen (Chondrinballen MÖRNERs), welche von Methylviolett blau gefärbt werden, liegen ihrerseits in den Maschen eines Balkenwerkes, welches aus Albumoid besteht und von Tropäolin gefärbt wird.

Das Albumoid ist eine stickstoffhaltige Substanz, welche lose gebundenen Schwefel enthält. Das Albumoid ist schwer löslich in Säuren und Alkalien und ist in vieler Hinsicht dem Keratin ähnlich, von dem es indessen durch Löslichkeit in Magensaft sich unterscheidet. In anderer Hinsicht wiederum ähnelt es mehr dem Elastin, unterscheidet sich aber von diesem durch den Gehalt an Schwefel. Das Albumoid gibt die Farbenreaktionen des Eiweißes.

Zur Darstellung des Knorpelleimes und des Albumoids kann man auf folgende Weise verfahren (MÖRNER). Man entfernt zuerst das Chondromukoid und die Chondroitinschwefelsäure durch Extraktion mit schwacher Kalilauge (0,2–0,5%), wäscht aus den Knorpelresten das Alkali mit Wasser weg und kocht dann mit Wasser im PAPINS Digestor. Das Kollagen geht dabei als Leim in Lösung, während das Albumoid ungelöst (von Knorpelzellen jedoch verunreinigt) zurückbleibt. Der Leim kann durch Ausfällung mit Natriumsulfat — bis zur Sättigung in die schwach angesäuerte Lösung eingetragen — Auflösung des Niederschlages in Wasser, energische Dialyse und Ausfällung mit Alkohol gereinigt werden.

In dem jungen Knorpel findet sich nach MÖRNER kein Albumoid, sondern nur die drei erstgenannten Bestandteile. Trotzdem enthält der junge Knorpel etwa dieselbe Menge von Stickstoff und Mineralstoffen wie der ältere. Der Knorpel einer Roche (Raja batis. Lin.), welcher von LÖNNBERG² untersucht wurde, enthielt kein Albumoid, nur wenig Chondromukoid, aber viel Chondroitinschwefelsäure und Kollagen.

Nach PFLÜGER und HÄNDEL³ kommt Glykogen in sehr geringer Menge in allen Stützsubstanzen, verhältnismäßig am reichlichsten im Knorpel vor. Sehnen, Nackenband und Knorpel vom Rinde enthielten bzw. 0,06, 0,07 und 2,17% Glykogen (HÄNDEL).

In frischem Rippenknorpel vom Menschen fand HOPPE-SEYLER 676,7%₀₀ Wasser, 301,3%₀₀ organische und 22%₀₀ anorganische, im Kniegelenkknorpel dagegen 735,9%₀₀ Wasser, 248,7%₀₀ organische und 15,4%₀₀ anorganische Substanz. Im Kehlkopfknorpel vom Rind fand PICKARDT 402–574%₀₀ Wasser und

¹ Zitiert nach Chem. Zentralbl. 1922, III. ² Vgl. MALYS Jahresb. 19, 325. ³ PFLÜGER in seinem Arch. 92; HÄNDEL ebenda 92.

72,86⁰/₁₀₀ Asche, darunter kein Eisen. Die Asche des Knorpels enthält bedeutende Mengen (sogar 800⁰/₁₀₀) Alkalisulfat, welches indessen nicht als präformiert anzusehen ist, sondern wenigstens zum allergrößten Teil aus der Chondroitinschwefelsäure und dem Chondromukoid beim Einäschern entstanden ist. Die Analysen der Knorpelasche können infolge hiervon keine richtige Vorstellung von dem Gehalte des Knorpels an Mineralstoffen liefern. Der Knorpel ist jedoch das an Natrium reichste Gewebe des Körpers, und nach BUNGE¹ ist der Gehalt an Na und Cl größer bei jüngeren als bei älteren Tieren. In 1000 Teilen, bei 120° C getrockneten Knorpels fand BUNGE bei Selachiern 91,26, beim Rindsembryo 33,98, beim 14 Tage alten Kalb 32,45 und beim 10 Wochen alten 26,4 Na₂O.

Ochronose nennt man eine braune bis schwarze Färbung der Knorpel, die bisweilen vorkommt und die man auch in mehreren Fällen von Alkaptonurie (vgl. Kapitel 15) oder nach langdauernder Behandlung mit Karbolumschlägen (POULSEN, ADLER)² beobachtet hat. Die Natur des melaninartigen Farbstoffes ist unbekannt.

Die Kornea. Das Kornealgewebe, welches von mehreren Forschern in chemischer Hinsicht als dem Knorpel verwandt angesehen worden ist, enthält Spuren von Eiweiß und, als Hauptbestandteil, ein Kollagen, welches nach C. MÖRNER³ 16,95% N enthält. Daneben kommt nach MÖRNER auch ein Mukoid von der Zusammensetzung C 50,16, H 6,97, N 12,79 und S 2,07% vor. Dieses Mukoid liefert, wie oben erwähnt, Mukoitinschwefelsäure. Die von anderen Forschern in der Kornea gefundenen Globuline rühren nach MÖRNER nicht von der Grundsubstanz, sondern von der Epithelialschicht her. Die Kornea enthält, jedenfalls in senilen Augen, Cholesterinfettsäureester und geringe Mengen von Fettsäuren und Seifen. Das Kornealgewebe ist durch starke Quellungs-fähigkeit in Wasser und Salzlösungen ausgezeichnet, infolge der Affinität der kollagenen Substanz zum Wasser. Die Kornea ist deshalb auch unter normalen Verhältnissen reich an Wasser. Die DESCHEMETSche Haut besteht nach MÖRNER aus einem Membranin (vgl. Kapitel 2, S. 129), welches 14,77⁰/₁₀₀ N und 0,90⁰/₁₀₀ S enthält.

In der Kornea des Ochsen fand HIS⁴ 758,3⁰/₁₀₀ Wasser, 203,8⁰/₁₀₀ leimgebende Substanz, 28,4⁰/₁₀₀ andere organische Substanz nebst 8,4⁰/₁₀₀ löslichen und 1,1⁰/₁₀₀ unlöslichen Salzen.

III. Das Knochengewebe.

Das eigentliche Knochengewebe, wenn es von anderen in den Knochen vorkommenden Bildungen, wie Knochenmark, Nerven und Blutgefäßen frei ist, besteht aus Zellen und Grundsubstanz.

Die Zellen sind hinsichtlich ihrer chemischen Zusammensetzung nicht näher untersucht. Beim Sieden mit Wasser liefern sie keinen Leim. Sie enthalten kein Keratin, welches überhaupt in der Knochensubstanz nicht vorkommen soll (HERBERT SMITH)⁵.

Die Grundsubstanz des Knochengewebes enthält zwei Hauptbestandteile, nämlich die organische Substanz und die in ihr eingelagerten oder mit ihr verbundenen Kalksalze, die sog. Knochenerde. Behandelt man Knochen bei Zimmertemperatur mit verdünnter Salzsäure, so werden die Kalksalze herausgelöst, und die organische Substanz bleibt als eine elastische Masse von der Form der Knochen zurück.

¹ HOPPE-SEYLER, zit. nach KÜHNES Lehrb. d. physiol. Chem., S. 387; PICKARDT, Zentralblatt f. Physiol. 6, 735; BUNGE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28. ² POULSEN, vgl. MALYS Jahresh. 40, 424; ADLER, Zeitschr. f. Krebsforschung 11. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 18. ⁴ Zit. nach GAMGEE, Physiol. Chem. 1880, S. 451. ⁵ Zeitschr. f. Biol. 19.

Die organische Grundsubstanz besteht zum allergrößten Teil aus Ossein, welches man allgemein als mit dem Kollagen des Bindegewebes identisch betrachtet. Sie enthält aber außerdem, wie HAWK und GIES¹ nachgewiesen haben, Mukoid und Albumoid. Nach Entfernung der Kalksalze mit Salzsäure von 2–5‰ konnten diese Forscher mit halbgesättigtem Kalkwasser das Mukoid ausziehen und mit Salzsäure von 2‰ ausfällen. Nach Entfernung des Osseomukoids und Kollagens (durch Sieden mit Wasser) erhielten sie als ungelösten Rückstand das Albumoid.

Das Osseomukoid liefert beim Sieden mit Salzsäure reduzierende Substanz und Schwefelsäure; es traten 1,11‰ Schwefel in dieser Form aus. Das Osseomukoid steht dem Chondro- und dem Tendomukoid nahe, auch bezüglich der elementären Zusammensetzung, wie aus der folgenden Zusammenstellung hervorgeht.

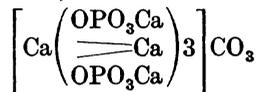
	C	H	N	S	O	
Osseomukoid . . .	47,43	6,63	12,22	2,32	31,40	(HAWK und GIES)
Chondromukoid . .	47,30	6,42	12,58	2,42	31,28	(C. MÖRNER)
Tendomukoid . . .	48,76	6,53	11,75	2,33	30,60	(CHITTENDEN und GIES)
Korneamukoid . .	50,16	6,97	12,79	2,07	28,01	(C. MÖRNER).

Das Osseoalbumoid ist unlöslich in Salzsäure von 2‰ und in Na₂CO₃ von 5‰, löst sich aber unter Albuminatbildung in Kalilauge von 10‰. Die Zusammensetzung des Chondro- und Osseoalbumoids geht aus der folgenden Zusammenstellung hervor.

	C	H	N	S	O	
Osseoalbumoid . .	50,16	7,03	16,17	1,18	25,46	} HAWK und GIES.
Chondroalbumoid .	50,46	7,05	14,95	1,86	25,68	

Der anorganische Bestandteil des Knochengewebes, die sog. Knochenerde, welche nach dem vollständigen Verbrennen der organischen Substanz als eine weiße, spröde Masse zurückbleibt, besteht überwiegend aus Kalzium und Phosphorsäure, enthält aber auch Kohlensäure nebst kleinen Mengen Magnesium, Chlor und Fluor. Das Eisen, welches man in der Knochenasche gefunden hat, gehört, wie es scheint, nicht der eigentlichen Knochensubstanz, sondern der Ernährungsflüssigkeit oder den übrigen Bestandteilen der Knochen an. Das in Spuren vorkommende Sulfat rührt von der Chondroitinschwefelsäure her (MÖRNER). Nach GABRIEL sind Kalium und Natrium wesentliche Bestandteile der Knochenerde, eine Angabe, die von ARON² bestätigt worden ist. Das Natrium kommt in größerer Menge als das Kalium vor.

Bezüglich der Art und Weise, wie die Mineralstoffe des Knochengewebes aneinander gebunden sind, gehen die Ansichten auseinander. Das Chlor soll in apatitähnlicher Bindung vorkommen 3 (Ca₃P₂O₈)CaCl₂. Sieht man von dem Magnesium, dem Chlor und dem Fluor ab, so kann man sich denken, daß die übrigen Mineralstoffe die Verbindung 3 (Ca₃P₂O₈)CaCO₃ darstellen. Nach GABRIEL findet die Zusammensetzung der Knochen- und Zahnasche ihren einfachsten Ausdruck in der Formel (Ca₃(PO₄)₂ + Ca₅HP₃O₁₃ + aqu), in welcher 2–3‰ Kalk durch Magnesia, Kali und Natron und 4–6‰ Phosphorsäure durch Kohlensäure, Chlor und Fluor vertreten sind. In neuerer Zeit hat dagegen GASSMANN wichtige Gründe dafür angeführt, daß es hier um eine komplexe Verbindung



im Sinne WERNERS³ sich handelt.

¹ Amer. Journ. of Physiol. 5 u. 7. ² MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 23; GABRIEL ebenda 18, wo auch die einschlägige Literatur sich findet; ARON, PFLÜGERS Arch. 106. ³ GASSMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 70 u. 83; WERNER, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 40.

Analysen der Knochenerde haben gelehrt, daß die Mineralbestandteile in einem ziemlich konstanten Mengenverhältnis, welches auch bei verschiedenen Tieren ziemlich dasselbe ist, zueinander stehen. Als Beispiele von der Zusammensetzung der Knochenerde werden hier folgende Analysen von ZALESKY¹ angeführt. 1000 Teile Knochenerde enthielten:

	Menschen	Ochsen	Schildkröten	Meer- schweinchen
Kalziumphosphat $\text{Ca}_3\text{P}_2\text{O}_8$	838,9	860,9	859,8	873,8
Magnesiumphosphat $\text{Mg}_3\text{P}_2\text{O}_8$	10,4	10,2	13,6	10,5
Kalzium, an CO_2 , F und Cl gebunden . . .	76,5	73,6	63,2	70,3
CO_2	57,3	62,0	52,7	—
Chlor	1,8	2,0	—	1,3
Fluor ²	2,3	3,0	2,0	—

Bei dem Veraschen entweicht jedoch stets etwas CO_2 , so daß die Knochenasche nicht die gesamte CO_2 der Knochensubstanz enthält.

AD. CARNOT³ fand für die Asche der Knochen von Mensch, Ochs und Elefant folgende Zusammensetzung:

	Mensch		Ochs	Elefant
	Femur (Körper)	Femur (Kopf)	Femur	Femur
Kalziumphosphat	874,5	878,7	857,2	900,3
Magnesiumphosphat	15,7	17,5	15,3	19,6
Kalziumfluorid	3,5	3,7	4,5	4,7
Kalziumchlorid	2,3	3,0	3,0	2,0
Kalziumkarbonat	101,8	92,3	119,6	72,7
Eisenoxyd	1,0	1,3	1,3	1,5

Die Menge der organischen Substanz der Knochen, als Gewichtsverlust beim Glühen berechnet, schwankt etwa zwischen 300—520⁰/₁₀₀. Diese Schwankungen erklären sich teils aus der Schwierigkeit, die Knochensubstanz durch Trocknen ganz wasserfrei zu erhalten, und teils durch den sehr wechselnden Gehalt verschiedener Knochen an Blutgefäßen, Nerven, Marksubstanz u. dgl. Von einem wechselnden Gehalte an diesen Bildungen hängt wahrscheinlich auch der ungleiche Gehalt an organischer Substanz, welchen man in den kompakten und spongiösen Teilen desselben Knochens, wie auch in Knochen von verschiedenen Entwicklungsperioden derselben Tierart gefunden hat, ab. Das Dentin, welches verhältnismäßig reines Knochengewebe ist, enthält nur 260—280⁰/₁₀₀ organische Substanz, und HOPPE-SEYLER⁴ fand es deshalb wahrscheinlich, daß die ganz reine Knochensubstanz eine konstante Zusammensetzung hat und nur etwa 250⁰/₁₀₀ organische Substanz enthält. Dieser Wert dürfte jedoch zu niedrig sein. Die Frage, wie diese Substanz mit der Knochenerde verbunden ist, hat man noch nicht entscheiden können.

Die Ernährungsflüssigkeit, welche die Masse des Knochens durchtränkt, hat man nicht isolieren können und man weiß nur, daß sie etwas Eiweiß und außerdem auch etwas NaCl und Alkalisulfat enthält.

Das Knochenmark. Man unterscheidet zwischen rotem und gelbem Mark, wozu auch kommt das gelatinöse, fettarme Mark bei hochgradigem Fettschwund und im hohen Alter. Der Unterschied zwischen den zwei erstgenannten Arten von Mark liegt wesentlich in einem etwas größeren Gehalte des roten Markes an Erythrozyten neben einem etwas höheren Gehalt an Eiweiß und einem niedrigeren Fettgehalt. Das Fett des gelben Markes ist nach NERKING⁵ reicher an Ölsäure und ärmer an festen Fetten als dasjenige des roten Markes. Neben dem Fette kommt im Knochenmark auch Lezithin vor, dessen bei verschiedenen Tieren wechselnde Menge schon in Kapitel 4 erwähnt worden ist. Das Eiweiß besteht aus einem bei 47—50° C gerinnenden Globulin (FORREST) und einem

¹ HOPPE-SEYLER, Med.-chem. Unters. S. 19. ² Die Angaben über den Fluorgehalt sind strittig; vgl. HARMS, Zeitschr. f. Biol. 38; JODLBAUER ebenda 41. ³ Compt. Rend. 114. ⁴ Physiol. Chem. S. 102—104. ⁵ Bioch. Zeitschr. 10.

Nukleoproteid mit 1,6% Phosphor (HALLIBURTON)¹, nebst viel Fibrinogen (P. MÜLLER)², Spuren von Albumin, Albumose, Prothrombin und Thrombin. Als weitere Bestandteile hat man gefunden Glykogen, Milchsäure, Inosit, Hypoxanthin, Cholesterin und Stoffe nicht sicher bekannter Art. Die Beschaffenheit und quantitative Zusammensetzung der beiden Arten von Knochenmark wechselt sehr mit dem Ernährungszustande, dem Alter, dem Fettgehalte und der Tierart, und die Angaben verschiedener Untersucher sind dementsprechend so abweichend (NERKING, HUTCHINSON und MACLEOD, BEUMER und BÜRGER)³, daß man für die Zusammensetzung der verschiedenen Markarten keine Mittelzahlen anführen kann.

Die verschiedene quantitative Zusammensetzung der verschiedenen Knochen des Skeletts rührt wahrscheinlich von einem verschiedenen Gehalte derselben an anderen Bildungen, wie Knochenmark, Blutgefäße u. a. her. Derselbe Umstand bedingt auch allem Anscheine nach den größeren Gehalt der spongiosen Knochenpartien an organischer Substanz, den kompakten gegenüber. SCHRODT⁴ hat an einem und demselben Tiere (Hund) vergleichende Analysen der verschiedenen Teile des Skeletts ausgeführt und dabei wesentliche Unterschiede gefunden. Der Wassergehalt der frischen Knochen schwankte zwischen 138 und 443⁰/₁₀₀. Die Knochen der Extremitäten und des Schädels enthielten 138—222, die Rückenwirbel 168—443 und die Rippen 324—356⁰/₁₀₀ Wasser. Der Fettgehalt schwankte zwischen 13 und 269⁰/₁₀₀. Die größte Fettmenge, 256—269⁰/₁₀₀, wurde in den langen, röhrenförmigen Knochen gefunden, während in den kleinen, kurzen Knochen nur 13—175⁰/₁₀₀ Fett gefunden wurden. Die Menge der organischen Substanz, auf die frischen Knochen berechnet, war 150—300⁰/₁₀₀, und die Menge der Mineralbestandteile 290—563⁰/₁₀₀. Die größte Menge Knochenerde wurde nicht, wie man oft angenommen hat, in dem Femur, sondern in den drei ersten Halswirbeln gefunden. Bei den Vögeln sind die Röhrenknochen reicher an Mineralsubstanzen als die platten Knochen (DÜRING), und den höchsten Gehalt daran hat man in dem Humerus gefunden (HILLER, DÜRING)⁵.

Über die Zusammensetzung der Knochen in verschiedenen Altern liegen nur spärliche Angaben vor. Durch Analysen von E. VOIT an Knochen von Hunden und von BRUBACHER an Knochen von Kindern weiß man indessen, daß das Skelett mit zunehmendem Alter ärmer an Wasser und reicher an Asche wird. GRAFFENBERGER⁶ fand, daß bei Kaninchen höheren Alters, nämlich von 6¹/₂ bis 7¹/₂ Jahren, die Knochen nur 150—140⁰/₁₀₀ Wasser enthalten, während der Gehalt an Wasser in den Knochen ausgewachsener Kaninchen im Alter von 2—4 Jahren 200—240⁰/₁₀₀ beträgt. Die Knochen älterer Kaninchen sollen auch mehr kohlen-saures und weniger phosphors-aures Kalzium enthalten. Nach GAUTIER und P. CLAUSMANN⁷ nimmt der Gehalt an Fluor mit dem Alter zu. In 1000 g bei 120° C getrockneter Knochensubstanz (Diaphyse des Femurs) von einem 68jährigen Manne fanden sie 0,566 und in den Diaphysen der langen Knochen eines neugeborenen Kindes 0,223 g Fluor. Die Diaphysen sind nach ihnen reicher an Fluor als die Epiphysen.

Die Zusammensetzung der Knochen verschiedener Tierklassen ist nur wenig bekannt. Die Knochen der Vögel sollen im allgemeinen etwas mehr Wasser als die der Säugetiere enthalten, und die Knochen der Fische sollen die wasserreichsten sein. Die Knochen der Fische und Amphibien enthalten außerdem eine größere Menge organische Substanz. Die Knochen der Pachydermen und der Cetaceen sollen viel Kalziumkarbonat enthalten, die der körnerfressenden Tiere enthalten stets Kieselsäure. Die Knochenasche der Amphibien und Fische

¹ FORREST, Journ. of Physiol. 17; HALLIBURTON ebenda 18. ² Vgl. Kapitel 5, Fußnote 1, S. 200. ³ NERKING l. c.; HUTCHINSON und MACLEOD, MALYS Jahresb. 32, 522; H. BEUMER und M. BÜRGER, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Pharm. 13. ⁴ Zit. nach MALYS Jahresb. 6. ⁵ HILLER, zit. nach MALYS Jahresb. 14; DÜRING, Zeitschr. f. physiol. Chem. 23. ⁶ VOIT, Zeitschr. f. Biol. 16; BRUBACHER ebenda 27; GRAFFENBERGER in MALYS Jahresb. 21. ⁷ Compt. Rend. 156.

enthält Natriumsulfat. Die Knochen der Fische scheinen im allgemeinen mehr lösliche Salze als die anderer Tiere zu enthalten.

Um den Stoffwechsel der Knochen zu studieren, hat man eine Menge Fütterungsversuche mit kalkreicher bzw. kalkarmer Nahrung ausgeführt, ohne jedoch (vgl. unten) zu entscheidenden Resultaten zu gelangen. Auch die Versuche, den Kalk der Knochen durch andere alkalische Erden, wie Strontium, oder durch Tonerde zu substituieren, haben nicht eindeutige Resultate geliefert¹. Bei hinreichendem Gehalt an Kalzium und Phosphor in der Nahrung bleibt nach ARON² bei stark vermindertem Natrium- und gleichzeitig hohem Kaliumgehalt derselben das Knochenwachstum hinter der Norm zurück. Nach dem Eingeben von Krapp hat man die Knochen der Versuchstiere nach einigen Tagen oder Wochen rot gefärbt gefunden; aber auch diese Versuche haben zu keinen sicheren Aufschlüssen über das Wachstum der Knochen oder den Stoffwechsel derselben geführt.

Unter pathologischen Verhältnissen, wie bei der Rachitis und der Knochen-erweichung, hat man angeblich in den Knochen ein Ossein gefunden, welches beim Sieden mit Wasser keinen typischen Leim gab. Dieser Befund ist jedoch unsicher, und die pathologischen Verhältnisse scheinen hauptsächlich auf die quantitative Zusammensetzung der Knochen und besonders auf das Verhältnis zwischen organischer und anorganischer Substanz einzuwirken. In der Rachitis sind die Knochen ärmer an festen Stoffen, und die letzteren sind ärmer an Mineralstoffen als unter normalen Verhältnissen. Durch Fütterung mit kalkarmer Nahrung hat man versucht, die Tiere rachitisch zu machen. Bei jungen noch in Wachstum begriffenen Tieren hat man allerdings durch Mangel an Kalksalzen in der Nahrung Veränderungen in den Knochen hervorrufen können, die an Rachitis erinnern; für das Entstehen des wahren Rachitis ist indessen nicht nur Mangel an Kalzium und Phosphorsäure, sondern auch Mangel an einem besonderen Vitamin (vgl. Kapitel 18) und wie es scheint, auch an einem Zuwachsfaktor von der größten Bedeutung. Bei erwachsenen Tieren werden die Knochen zwar auch infolge des Mangels an Kalksalzen nach längerer Zeit verändert, aber sie werden nicht weich, sondern nur dünner, osteoporotisch. Die Versuche, durch Zusatz von Milchsäure zu der Nahrung die Kalksalze aus den Knochen zu entfernen, haben nicht zu eindeutigen Resultaten geführt. Dagegen hat WEISKE durch Beigabe von verdünnter Schwefelsäure oder von Mononatriumphosphat zu dem Futter (vorausgesetzt, daß dieses selbst nicht eine alkalische Asche liefert) beim Schafe und Kaninchen den Mineralstoffgehalt der Knochen herabsetzen können. Bei andauernder und ausschließlicher Verabreichung von Futtermitteln, welche eine Asche von saurer Reaktion liefern (Zerealienkörner), hat WEISKE³ ferner selbst bei ausgewachsenen Herbivoren eine Verarmung der Knochen an Mineralsubstanzen beobachtet. Einige Forscher waren früher übrigens der Ansicht, daß in der Rachitis und ebenso in der Osteomalazie, in welcher Krankheit der Kalkgehalt der Knochen ebenfalls herabgesetzt ist, eine Auflösung der Kalksalze durch Milchsäure in den Knochen geschehe. Man berief sich hierbei auf den Umstand, daß O. WEBER und C. SCHMIDT⁴ in der zystenartig veränderten Knochen substanz der osteomalazischen Knochen Milchsäure gefunden hatten.

Gegen die Annahme einer Lösung der Kalksalze durch Milchsäure bei der Osteomalazie sprechen indessen Untersuchungen von LEVY⁵. Er hat nämlich gefunden, daß das normale Verhältnis $6 \text{ PO}_4 : 10 \text{ Ca}$ auch bei der Osteomalazie in allen Teilen der Knochen erhalten geblieben ist, was natürlich nicht der Fall

¹ Vgl. H. WEISKE, Zeitschr. f. Biol. 31 und W. STOELTZNER, PFLÜGERS Arch. 122; H. STOELTZNER, Bioch. Zeitschr. 12; FR. LEHNERDT, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1. ² PFLÜGERS Arch. 106. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 20 und Zeitschr. f. Biol. 31. ⁴ Zit. nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl. ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 19.

sein könnte, wenn eine Lösung der Knochenerde durch eine Säure stattfände. Die Abnahme der Phosphate erfolgt in demselben quantitativen Verhältnisse wie die der Karbonate, und bei der Osteomalazie soll also nach LEVY der Knochenabbau nach Art einer wirklichen Entkalkung geschehen, indem ein Molekül des Phosphatkarbonates nach dem anderen entfernt wird. Dies stimmt jedoch nicht mit den Beobachtungen von F. MC CRUDDEN¹, welcher eine veränderte Relation zwischen Ca und Phosphorsäure bei der Osteomalazie fand.

Die rachitischen Knochen sind immer ärmer an Mineralstoffen als die normalen. Die Relation zwischen Ca, PO₄ und CO₂ fand GASSMANN jedoch gleich der in normalen Knochen, während er eine pathologische Vermehrung des Mg beobachtete. Die Menge der organischen Substanz ist infolge des regelmäßig größeren Wassergehaltes der rachitischen Knochen kleiner als normal; dagegen kann ihre Menge im Verhältnis zu den Mineralstoffen sogar sehr hoch sein. Über den Wassergehalt findet man allerdings etwas differierende Angaben. Nach BRUBACHER ist er größer, nach GASSMANN dagegen 10⁰/₀₀ kleiner als in normalen Knochen. Im allgemeinen wird er aber als vermehrt angegeben. Der Rachitis gegenüber zeichnet sich die Osteomalazie nicht selten durch einen bedeutenden Fettgehalt der Knochen, 230–290⁰/₀₀, aus; im übrigen scheint aber die Zusammensetzung so sehr zu schwanken, daß die Analysen nur wenig belehrend sind. In einem Falle von Osteomalazie fand CHABRIÉ² in einem Knochen einen größeren Gehalt an Magnesium wie an Kalzium. Die Asche enthielt nämlich 417⁰/₀₀ Phosphorsäure, 222⁰/₀₀ Kalk, 269⁰/₀₀ Magnesia und 86⁰/₀₀ Kohlensäure. MC CRUDDEN fand ebenfalls mehr Magnesium als Kalzium; andere Forscher haben dagegen bedeutend mehr Kalzium als Magnesium gefunden.

Betreffend den chemischen Vorgang bei der Ossifikation hat vor längerer Zeit M. PFAUNDLER gezeigt, daß tierische Gewebe und besonders fein zerteilter Knorpel aus CaCl₂-Lösung Ca aufzunehmen vermögen. Nach P. GYÖRGY und E. FREUDENBERG³ handelt es sich hierbei wahrscheinlich um eine chemische Bindung von Ca, wobei ein Austausch gegen Na stattfindet. Die Verbindung von Ca (bzw. Mg) mit den Knorpelkolloiden soll dann aus phosphorhaltigen Lösungen Phosphorsäure in komplexer chemischer Bindung aufnehmen. Nach R. ROBISON⁴ enthält der ossifikationsfähige Knorpel junger Tiere ein besonderes Enzym, welches Hexosephosphorsäure und Glycerinphosphorsäure unter Freiwerden von Phosphorsäure rasch zerlegt. Dieses Freiwerden von Phosphorsäure wird von ihm in Beziehung zu der Ossifikation gesetzt. Mit seinen Mitarbeitern D. KAY und K. SOAMES⁵ hat er dann das Vorkommen eines solchen, von dem Enzyme zerlegbaren Hexosephosphorsäureesters im Blute nachgewiesen und gezeigt, daß in rachitischen Rattenknochen, in Lösungen von Kalzium-Hexose- oder Glycerophosphat eingelegt, Kalziumphosphat abgelagert wird. Im Blute von Schwein, Hund und Mensch hat J. GREENWALD⁶ neuerlich auch eine Säure gefunden, welche Diphospho-1-Glycerinsäure zu sein scheint, über deren Bedeutung für die Knochenbildung er indessen sich nicht geäußert hat.

Das Zahngewebe schließt sich in chemischer Hinsicht an das Knochengewebe nahe an.

Von den drei Hauptbestandteilen der Zähne, dem Dentin, dem Schmelz und dem Zement ist der letztgenannte Bestandteil, das Zement, als echtes Knochengewebe zu betrachten und als solches gewissermaßen schon besprochen worden. Das Dentin hat, der Hauptsache nach, dieselbe Zusammensetzung wie das Knochengewebe, ist aber etwas ärmer an Wasser. Die organische Substanz gibt beim Kochen Leim, dabei werden aber die Zahnröhren nicht gelöst und sie können demnach nicht aus Kollagen bestehen. In dem Dentin hat man 260–280⁰/₀₀ organische Substanz gefunden. Der Schmelz ist eine Epithelialbildung mit großem Reichtum an Kalksalzen. Der Natur und Abstammung

¹ Journ. of biol. Chem. 7. ² TH. GASSMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 70; BRUBACHER, Zeitschr. f. Biol. 27; CHABRIÉ, Les phénomènes chim. de l'ossification, Paris 1895, S. 65; vgl. auch C. CAPPEZZUOLI, Bioch. Zeitschr. 16. ³ Bioch. Zeitschr. 110, 115, 118, 121, 129, 144 (Literatur bei diesen Verfassern). ⁴ Bioch. Journ. 17, 18. ⁵ Ebenda 18. ⁶ Journ. of biol. Chem. 63.

des Schmelzes entsprechend liefert die organische Substanz desselben keinen Leim. Der vollständig ausgebildete Schmelz ist das wasserärmste, härteste und an Mineralstoffen reichste Gewebe des Körpers. Bei erwachsenen Tieren enthält er fast kein Wasser, und der Gehalt an organischer Substanz beträgt nach verschiedenen Angaben 20—40—68⁰/₁₀₀. Das Mengenverhältnis des Kalziums und der Phosphorsäure ist nach HOPPE-SEYLERs Analysen etwa dasselbe wie in der Knochenerde. Der Gehalt an Chlor ist nach HOPPE-SEYLER ein auffallend hoher, 3—5⁰/₁₀₀, während BERTZ¹ die Asche des Schmelzes fast chlorfrei und die des Dentins sehr arm an Chlor fand.

CARNOT², welcher das Dentin des Elefanten untersucht hat, fand in der Asche desselben 4,3⁰/₁₀₀ Kalziumfluorid. In dem Elfenbein fand er nur 2,0⁰/₁₀₀. Das Dentin des Elefanten ist reich an Magnesiumphosphat, was in noch höherem Grade von dem Elfenbein gilt.

Der Gehalt an Fluor ist nach GABRIEL sehr gering und beträgt in Rinderzähnen höchstens 1⁰/₁₀₀. Er ist nach ihm weder in den Zähnen überhaupt, noch in dem Schmelze größer als in den Knochen³. GAUTIER und CLAUSMANN⁴ fanden in dem Dentin (Hund) in 1000 g 0,615 und im Schmelz 1,8 g Fluor. Nach GABRIEL ist ferner in dem Phosphate im Schmelze eine auffällig geringe, im Zahnbein eine auffällig große Menge von Kalk durch Magnesia ersetzt. Dies steht mit der Angabe von BERTZ im Einklange, derzufolge das Dentin etwa doppelt soviel Magnesia als der Schmelz enthält.

Nach GASSMANN⁵ haben die Zähne untereinander eine etwas verschiedene Zusammensetzung, und beim Menschen sind die Weisheitszähne ärmer an organischer Substanz und reicher an Kalk als die Eckzähne. Hiermit soll auch die größere Neigung der ersteren zu Karies im Zusammenhange stehen. Als Ursache der Entartungserscheinungen der Zähne betrachtet C. RÖSE⁶ Erdsalzarmut, und nach ihm findet man die besten Zähne in Gegenden, wo das Trinkwasser von großer bleibender Härte ist.

IV. Das Fettgewebe.

Die Membran der Fettzellen widersteht der Einwirkung von Alkohol und Äther. Sie wird weder von Essigsäure noch von verdünnten Mineralsäuren gelöst, löst sich aber in künstlichem Magensaft. Vielleicht besteht sie aus einer dem Elastin nahe verwandten Substanz. Der Inhalt der Fettzellen besteht außer von Fett von einem gelben Farbstoff, welcher beim Abmagern weniger rasch als das Fett schwindet, weshalb auch das Unterhautzellgewebe sehr magerer Leichen eine dunkelorange Farbe hat. Außerdem enthält nach L. WACKER⁷ das Depotfett, jedenfalls bei alten Personen und in chronischen Krankheiten, einen unverseifbaren Teil, der aus Cholesterin und wachsartigen Stoffen, wahrscheinlich hochmolekularen Alkoholen besteht. Die nach vollständigem Verschwinden des Fettes zurückbleibenden, fettarmen oder fast fettfreien Zellen, die „serumhaltigen Fettzellen“, haben wie es scheint ein eiweißhaltiges, wasserreiches Protoplasma. Das Fettgewebe ist reich an fettspaltendem Enzym und Katalase.

Das Fettgewebe enthält um so weniger Wasser, je reicher an Fett es ist, SCHULZE und REINECKE⁸ fanden in 1000 Teilen

	Wasser	Membrane	Fett
Fettgewebe vom Ochsen	99,7	16,6	883,7
„ „ Schaf	104,8	16,4	878,8
„ „ Schwein	64,4	13,6	922,0

Das in den Fettzellen enthaltene Fett besteht hauptsächlich aus Triglyceriden, auch gemischten Glyceriden der Stearin-, Palmitin- und Ölsäure.

¹ Vgl. MALYS Jahresb. 30. ² Compt. Rend. 114. ³ Vgl. Fußnote 2, S. 421. ⁴ Compt. Rend. 157. ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 55. ⁶ Deutsch. Monatsh. f. Zahnheilk. 1908. ⁷ Zeitschrift f. physiol. Chem. 80. ⁸ Annal. d. Chem. u. Pharm. 142.

Außerdem kommen, besonders in gewissen Fetten, Glyceride anderer Fettsäuren vor (vgl. Kapitel 4). In allem Tierfett sind übrigens, wie zuerst von FR. HOFMANN¹ besonders gezeigt wurde, auch freie, nicht flüchtige Fettsäuren in geringer Menge vorhanden.

Das Menschenfett ist verhältnismäßig reich an Olein, dessen Menge im Fette des Unterhautfettgewebes 700—800⁰/₀₀ und etwas darüber beträgt². Bei Neugeborenen ist es ärmer an Ölsäure als beim Erwachsenen (KNÖPFELMACHER, SIEGERT, JAECKLE); der Gehalt an Olein nimmt aber bis gegen Ende des ersten Jahres zu, wo er etwa derselbe wie beim Erwachsenen ist. Die Zusammensetzung des Fettes ist übrigens beim Menschen wie bei verschiedenen Individuen derselben Tierart eine ziemlich wechselnde, weshalb auch die Angaben über die Zusammensetzung des Menschenfettes voneinander recht abweichend sind. Nach den Untersuchungen von HENRIQUES und HANSEN ist das Fett des Unterhautfettgewebes reicher an Olein als das der inneren Organe, was auch LEICK und WINKLER³ beobachtet haben. Bei Tieren mit einem dicken Unterhautfettpolster sollen nach HENRIQUES und HANSEN die äußeren Schichten desselben reicher an Olein als die inneren sein. Das Fett der kaltblütigen Tiere ist (Kapitel 4) besonders reich an mehr oder weniger ungesättigten Fettarten der Olein-, Linol- und Linolensäurereihe. Bei den Haustieren hat das Fett nach AMTHOR und ZINK eine weniger ölarartige Konsistenz und eine niedrigere Jod- und Azetylzahl als bei den entsprechenden, wild lebenden Tieren. Unter pathologischen Verhältnissen kann das Fett recht bedeutende Schwankungen zeigen. Das Fett der Lipome scheint nach JAECKLE etwas ärmer an Lezithin als anderes Fett zu sein.

Das in Organen und Geweben aufgespeicherte Fett kann mit der Zusammensetzung des Nahrungsfettes etwas wechseln, dagegen soll nach ABDERHALDEN und BRAHM⁴ das eigentliche, in den Zellen (mit Ausnahme der eigentlichen Fettzellen) vorkommende Fett in seiner Zusammensetzung von der Art des aufgenommenen Nahrungsfettes nicht abhängig sein.

Die Eigenschaften des Fettes im allgemeinen und der drei wichtigsten Fettarten insbesondere sind schon in einem vorigen Kapitel (4) abgehandelt worden, weshalb auch das Hauptinteresse hier an die Entstehung des Gewebefettes sich anknüpft.

Die Abstammung des Fettes im Organismus kann eine verschiedene sein. Das Fett des Tierkörpers kann nämlich teils aus resorbiertem, in den Geweben deponiertem Nahrungsfett und teils aus in dem Organismus aus anderen Stoffen, Eiweißkörpern (?) oder Kohlehydraten, entstandenem Fett bestehen.

Daß das im Darmkanale resorbierte Fett der Nahrung von den Geweben zurückgehalten werden kann, ist auf verschiedene Weise gezeigt worden. RADZIEJEWSKI, LEBEDEFF und MUNK haben Hunde mit fremdem Fett, wie Leinöl, Hammeltalg und Rüböl gefüttert und danach das verfütterte Fett in den Geweben wiedergefunden. HOFMANN ließ Hunde so lange hungern, bis sie anscheinend ihr eigenes Körperfett verloren hatten, und fütterte sie dann mit großen Mengen Fett und nur wenig Eiweiß. Da die Tiere später getötet wurden, fand er in ihnen eine so große Menge Fett, daß sie, eine Fettbildung von Eiweiß angenommen, lange nicht von dem aufgenommenen Eiweiß hätte gebildet sein können, sondern zum wesentlichen Teil von dem mit der Nahrung aufgenommenen Fette herrühren mußte. Zu ähnlichen Resultaten bezüglich des Verhaltens des

¹ LUDWIG-Festschr. 1874. ² Vgl. JAECKLE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 36 (Literatur). ³ KNÖPFELMACHER, Jahrb. f. Kinderheilk. (N. F.) 45 (ältere Literatur); SIEGERT, HOFMEISTERS Beiträge 1; JAECKLE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 36 (Literatur); HENRIQUES und HANSEN, Skand. Arch. f. Physiol. 11; LEICK und WINKLER, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 48. ⁴ Zeitschrift f. physiol. Chem. 65.

resorbierten Fettes im Organismus gelangten auch PETTENKOFER und VOIT in ihren, nach einer anderen Methode ausgeführten Versuchen. MUNK hat auch gefunden, daß bei Verfütterung von freien Fettsäuren diese ebenfalls in den Geweben abgelagert werden, aber nicht als solche, sondern erst nachdem sie auf dem Wege vom Darne zum Ductus thoracicus eine Synthese mit Glycerin zu Neutralfett erfahren haben; und endlich ist der Zusammenhang zwischen Nahrungs- und Körperfett von anderen, namentlich von ROSENFELD, erwiesen worden. Es haben ferner CORONEDI und MARCHETTI und besonders WINTERNITZ¹ gezeigt, daß auch jodiertes Fett aus dem Darmkanale aufgenommen wird und in den verschiedenen Organen zum Ansatz gelangen kann.

Als Mutterstoffe des im Organismus gebildeten Fettes können die Eiweißstoffe und die Kohlehydrate in Betracht kommen.

Einen Beweis für die Fettbildung aus Eiweiß hat man in der Entstehung des sog. Leichenwachses, Adipocire, einer hauptsächlich aus reichlichen Mengen Fettsäuren mit (Ammoniak- und) Kalkseifen bestehenden Masse, in welche eiweißreiche Leichenteile bisweilen umgewandelt werden, sehen wollen. Die Beweiskraft dieser Beobachtung ist jedoch vielfach angezweifelt worden, und man hat die Entstehung des Leichenwachses in verschiedener Weise zu erklären versucht. Nach den Untersuchungen von KRATTER und K. B. LEHMANN will es allerdings scheinen, als wäre es auf experimentellem Wege gelungen, eiweißreiche tierische Gewebe (Muskeln) durch anhaltende Einwirkung von Wasser in Leichenwachs umzuwandeln, aber auch diese Versuche wirken nicht ganz überzeugend. Abgesehen davon, daß, wie SALKOWSKI gezeigt hat, bei der Entstehung des Leichenwachses das Fett selbst in der Weise sich beteiligen kann, daß das Olein unter Bildung von festen Fettsäuren sich zersetzt, ist hierbei nämlich zu bedenken, daß bei der Leichenwachsbildung niedere Organismen unzweifelhaft mitbeteiligt sind. Aus diesen und anderen Gründen kann man der Entstehung des Leichenwachses keine Beweiskraft für eine Fettbildung aus Eiweiß zuerkennen.

Ein anderer, der pathologischen Chemie entlehnter Beweis für eine Fettbildung aus Eiweiß war die Fettdegeneration. Besonders auf Grund der Untersuchungen von BAUER an Hunden und LEO an Fröschen hatte man nämlich angenommen, daß wenigstens bei der akuten Phosphorvergiftung eine Fettdegeneration mit Fettbildung auf Kosten des Eiweißes geschieht. Sowohl gegen diese älteren wie gegen die von POLIMANTI später ausgeführten Untersuchungen, welche eine Fettbildung von Eiweiß bei der Phosphorvergiftung beweisen sollen, sind indessen von PFLÜGER so schwerwiegende Einwendungen erhoben worden, daß man eine solche Fettbildung nicht als bewiesen betrachten kann. Die Untersuchungen von LEBEDEFF, ATHANASIU, TAYLOR, SCHWALBE und anderen Forschern haben es dann wahrscheinlich gemacht, daß hierbei keine Fettneubildung aus Eiweiß, sondern vielmehr eine Fetteinwanderung stattfindet, und daß dies wirklich der Fall ist, hat besonders ROSENFELD und später auch SHIBATA² in überzeugender Weise gezeigt.

Als ein schwerwiegender Beweis für eine Fettbildung aus Eiweiß sind die Untersuchungen von PETTENKOFER und VOIT oft angeführt worden. Diese Forscher fütterten Hunde mit großen Mengen möglichst fettarmen Fleisches und fanden dabei in den Exkreten sämtlichen Stickstoff, aber nur einen Teil des Kohlenstoffes wieder. Zur Erklärung von diesem Verhalten hat man die Annahme gemacht, daß das Eiweiß im Organismus in einen stickstoffhaltigen

¹ CORONEDI und MARCHETTI, zit. bei WINTERNITZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 24; im übrigen kann bezüglich der Literatur über Fettbildung auf ROSENFELD, Fettbildung, in Ergebn. d. Physiol. 1, Abt. 1, verwiesen werden. ² Man vgl. ROSENFELD in Ergebn. d. Physiol. 1, Abt. 1 und N. SHIBATA, Bioch. Zeitschr. 37, wo man die einschlägige Literatur findet.

und einen stickstofffreien Teil sich spalte, von denen jener zuletzt in die stickstoffhaltigen Endprodukte, Harnstoff u. a. zerfallen, dieser dagegen im Organismus als Fett zurückgehalten werden soll (PETTENKOFER und VOIT).

Durch eine eingehende Kritik der von PETTENKOFER und VOIT ausgeführten Versuche und eine sorgfältige Umrechnung ihrer Bilanzrechnungen hat indessen PFLÜGER¹ gezeigt, daß diese Versuche eine Fettbildung aus Eiweiß nicht beweisen, und dasselbe gilt nach ihm auch für ähnliche, später von E. VOIT und M. CREMER ausgeführte Versuche. In einem von KUMAGAWA² an einem Hunde ausgeführten Fütterungsversuch mit fettarmem Fleisch (von bekanntem Gehalt an Ätherextrakt, Glykogen, Stickstoff, Wasser und Asche) konnte ebenfalls eine Fettbildung aus Eiweiß nicht konstatiert werden, und nach ihm hat der Tierkörper unter normalen Verhältnissen keine Fähigkeit, Fett aus Eiweiß zu bilden.

Einen mehr direkten Beweis für eine Fettbildung aus Eiweiß hat HOFMANN³ zu liefern versucht. Er experimentierte mit Fliegenmaden. Einen Teil derselben tötete er und bestimmte deren Gehalt an Fett. Den Rest ließ er in Blut, dessen Gehalt an Fett ebenfalls bestimmt worden, sich entwickeln, tötete sie nach kurzer Zeit und analysierte sie dann. Er fand dabei in ihnen 7—11 mal so viel Fett als die anfangs analysierten Maden und das Blut zusammen enthalten hatten. Gegen die Beweiskraft dieser Versuche hat indessen PFLÜGER⁴, wie es scheint mit Recht, die Einwendung gemacht, daß in dem Blute unter diesen Verhältnissen ungeheure Mengen von niederen Pilzen sich entwickeln, welche den Maden als Nahrung dienen und welche in ihren Zellenleibern Fette und Kohlehydrate aus den verschiedenen Bestandteilen des Blutes und dessen Zersetzungsstoffen gebildet haben können. In neuerer Zeit hat aber T. NISHIKATA⁵ in Versuchen mit Fliegenmaden und gereinigtem Eiweiß oder Fibrin eine Bildung von höheren Fettsäuren beobachtet.

Trotz der Einwendungen, die man gegen die oben erwähnten Untersuchungen gemacht hat, ist eine Fettbildung aus Eiweiß von mehreren Forschern angenommen worden, und zu diesen gehören mehrere französische Forscher, unter denen besonders CHAUVEAU, GAUTIER und KAUFMANN zu nennen sind. Namentlich KAUFMANN⁶ hatte nach einer Methode, welche das Studium der Stickstoffausscheidung und des respiratorischen Gaswechsels mit Berücksichtigung der gleichzeitigen Wärmebildung gestattete, weitere Beweise für diese Ansicht zu liefern versucht. Unter neueren Versuchen an höheren Tieren sind auch zu nennen die Untersuchungen von H. v. ATKINSON und GR. LUSK⁷. In 8 von 13 Respirationsstoffwechselversuchen an Hunden bei sehr reichlicher Fleischfütterung fanden sie für den respiratorischen Quotienten Werte, die eine Fettbildung aus Eiweiß wahrscheinlich machten. J. F. MC CLENDON⁸ fand ferner den Fettgehalt der frisch ausgekrochenen Larven des Riesensalamanders bedeutend höher als den der Eier und Ähnliches fand er bei einem Vergleiche des Fettgehaltes junger Forellen und der Forelleneier. Unter den Versuchen an niederen Tieren sind, außer den oben erwähnten Versuchen an Fliegenmaden, zu nennen die Untersuchungen von WEINLAND⁹ an Kalliphoralarven. In den zu einem Brei zerriebenen Larven beobachtete er nämlich nach Zusatz von Wittepepton eine Neubildung von höheren, nicht flüchtigen Fettsäuren.

Gegenwärtig kann man nicht den Wert sämtlicher dieser Untersuchungen sicher beurteilen. Da aber Fette unzweifelhaft aus Kohlehydraten entstehen

¹ Die hierher gehörende Literatur findet man bei ROSENFELD, Fettbildung, *Ergebn. d. Physiol.* 1, Abt. 1. ² Vgl. Fußnote 1. ³ Vgl. ebenda. ⁴ Vgl. Fußnote 1 u. 2, S. 437. ⁵ Ref. in *Ber. d. ges. Physiol.* 20 (1923). ⁶ *Arch. de Physiol.* (5) 8, wo auch CHAUVEAU und GAUTIER zitiert sind. ⁷ *Zit. nach chem. Zentralbl.* 3 (1919). ⁸ *Journ. of biol. Chem.* 21. ⁹ *Zeitschr. f. Biol.* 51 u. 52.

können, und da ferner eine Kohlehydratbildung aus Eiweiß bewiesen ist, kann die Möglichkeit einer indirekten Fettbildung aus Eiweiß mit einem Kohlehydrate als Zwischenstufe selbstverständlich nicht in Abrede gestellt werden. Für eine direkte Fettbildung aus Eiweiß, ohne Kohlehydrate als Zwischenstufe, sind aber bisher keine strenge bindenden Beweise angeführt worden. Findet eine solche direkte Fettbildung statt, so ist es jedenfalls wahrscheinlich, daß es hier nicht um eine Abspaltung von Fett aus Eiweiß, wie einige angenommen haben (CHAUVEAU, KAUFMANN, GAUTIER), sondern vielmehr um eine Synthese aus primär entstandenen, kohlenstoffärmeren Spaltungsprodukten des Eiweißes sich handelt.

Eine Fettbildung aus Kohlehydraten im Tierkörper wurde zuerst von LIEBIG angenommen. Diese Ansicht wurde aber eine Zeitlang bekämpft, und man war damals allgemein der Meinung, daß eine direkte Fettbildung aus Kohlehydraten nicht nur unbewiesen, sondern auch unwahrscheinlich sei. Den von LIEBIG beobachteten und bewiesenen, unzweifelhaft großen Einfluß der Kohlehydrate auf die Fettbildung suchte man durch die Annahme zu erklären, daß die letzteren statt des resorbierten oder aus dem Eiweiß gebildeten Fettes verbrannt wurden und also eine das Fett ersparende Wirkung haben würden. Durch eine Menge von Fütterungsversuchen mit einseitig kohlehydratreicher Nahrung an verschiedenen Tierarten ist es indessen nunmehr ganz sicher bewiesen, daß eine direkte Fettbildung aus Kohlehydraten wirklich vorkommt. Die Art und Weise, wie die Fettbildung zustande kommt, ist jedoch unbekannt. Da in den Kohlehydraten keine so vielgliedrigen Kohlenstoffketten wie in den Fettarten enthalten sind, muß die Fettbildung aus den Kohlehydraten eine Synthese sein, bei welcher, da die Gruppe CHOH hierbei in CH_2 übergeführt wird, auch eine Reduktion stattfinden muß.

Bei sehr fettreicher Nahrung werden reichliche Mengen Fett in das Fettgewebe abgelagert, um bei unzureichender Nahrung rasch verbraucht zu werden. Es ist sehr wahrscheinlich, daß hierbei die Lipase von Bedeutung ist, denn LOEVENHART¹ hat als erster gefunden, daß überall im Körper, wo Fett in reichlicher Menge abgelagert ist, auch Lipase in reichlicher Menge vorkommt. Es gibt auch kaum irgend eines der verschiedenen Gewebe, welches während des Hungers so rasch abnimmt wie das Fettgewebe. In diesem Gewebe hat der Organismus ein Depot, in welches ein als Kraftquelle dienender, äußerst wichtiger Nährstoff bei reichlicher Nahrungszufuhr abgelagert und von welchem er bei unzureichender Nahrung in dem Maße, wie es nötig ist, wieder abgegeben wird.

¹ Amer. Journ. of Physiol. 6.

Elftes Kapitel.

Die Muskeln.

Quergestreifte Muskeln.

Beim Studium der Muskeln muß die Hauptaufgabe der physiologischen Chemie die sein, die verschiedenen morphologischen Elemente des Muskels zu isolieren und jedes Element für sich zu untersuchen. Des komplizierten Baues des Muskels wegen ist dies jedoch bisher fast gar nicht möglich gewesen, und bis auf einige mikrochemische Reaktionen hat man sich bisher mit der Untersuchung der chemischen Zusammensetzung der Muskelfaser als Ganzes begnügen müssen.

Jedes Muskelrohr oder jede Muskelfaser besteht aus einer Hülle, dem Sarkolemma, welches aus einer elastinähnlichen Substanz zu bestehen scheint, und einem eiweißreichen Inhalt. Dieser letztere besteht aus den zu Bündeln, Muskelsäulchen, vereinigten Muskelfibrillen und dem zwischen den Bündeln sich vorfindenden Sarkoplasma. Diese zwei Hauptbestandteile sind reich an Eiweiß. Der Inhalt der Muskelfasern, als ein Ganzes betrachtet, reagiert beim lebenden, ruhigen Muskel alkalisch, oder richtiger amphoter mit vorherrschender Wirkung auf rotes Lackmuspapier. RÖHMANN hat gefunden, daß der frische, ruhende Muskel für rotes Lackmoid eine alkalische und für braunes Kurkumapapier eine saure Reaktion zeigt. Aus dem Verhalten dieser Farbstoffe zu verschiedenen Säuren und Salzen zog er ferner den Schluß, daß in dem frischen Muskel die Alkaleszenz für Lackmoid durch Alkalibikarbonat, Diphosphat und wahrscheinlich auch durch die Alkaliverbindungen von Eiweißkörpern, die saure Reaktion für Kurkuma dagegen hauptsächlich durch Monophosphat bedingt ist. Der tote Muskel reagiert sauer, oder richtiger: die Azidität für Kurkuma nimmt beim Absterben des Muskels zu, die Alkaleszenz für Lackmoid dagegen ab. Da beim Absterben des Muskels Milchsäure gebildet wird, die mit dem Alkali der obengenannten Muskelbestandteile sich verbindet, muß die saure Reaktion des toten Muskels jedenfalls zum Teil durch einen größeren Gehalt an Monophosphat bedingt sein. Inwieweit daneben auch freie Milchsäure vorhanden ist, läßt sich noch nicht sicher sagen¹.

Die Fibrillen der quergestreiften Muskeln zeigen regelmäßig abwechselnde Schichte von doppeltbrechender (anisotroper, aus sog. Disdiaklasten bestehender) und einfachbrechender (isotroper) Substanz und haben einen regelmäßig segmentierten Bau. Jedes Segment ist von den beiden anliegenden getrennt durch die sog. Zwischenscheibe und enthält in der Mitte die anisotrope

¹ Über die Reaktion des Muskels gegen Indikatoren und die Ursache derselben vgl. man: RÖHMANN, PFLÜGERS Arch. 50 u. 55 und HEFFTER, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 31 u. 38. In diesen Aufsätzen findet man auch die einschlägige ältere Literatur.

Substanz, während die isotrope in zwei Portionen die erstgenannte einschließt und von den Zwischenscheiben trennt.

Behandelt man die Muskelfaser mit eiweißlösenden Reagenzien, wie verdünnter Salzsäure, Sodalösung oder Magensaft, so quillt sie stark und zerfällt in Querscheiben „BOWMAN'S Discs“. Bei der Einwirkung von Alkohol, Chromsäure, siedendem Wasser oder im allgemeinen von solchen Reagenzien, welche eine Schrumpfung hervorrufen, zerfällt die Faser der Länge nach in Fibrillen; und diese Verhältnisse zeigen also, daß in dem Bau der Muskelfasern mehrere, chemisch differente Substanzen verschiedener Löslichkeit eingehen.

Als Hauptbestandteil der aus doppeltbrechender Substanz bestehenden Querscheiben gibt man gewöhnlich einen Eiweißkörper, das Myosin (von KÜHNE), an, während die isotrope Substanz die Hauptmasse der übrigen Eiweißstoffe des Muskels wie auch wenigstens die Hauptmasse der Extraktivstoffe desselben enthalten soll. Nach einer Beobachtung DANILEWSKYs, die von J. HOLMGREN¹ bestätigt wurde, kann man indessen mit 5%iger Salmiaklösung das Myosin vollständig aus dem Muskel extrahieren, ohne die Struktur des letzteren zu verändern, was der obigen Annahme widerspricht. Nach DANILEWSKY soll die Struktur des Muskels wesentlich an die Gegenwart einer anderen, eiweißartigen, in Salmiaklösung nur quellenden aber nicht löslichen Substanz gebunden sein.

Eiweißkörper des Muskels.

Muskelplasma und -serum. Wie das Blut eine spontan gerinnende Flüssigkeit, das Blutplasma, enthält, welches unter Abscheidung von Fibrin eine nicht gerinnbare Flüssigkeit, das Blutserum, liefert, so enthält auch der lebende Muskel, wenigstens bei Kaltblütern, wie dies zuerst von KÜHNE gezeigt worden, eine spontan gerinnende Flüssigkeit, das Muskelplasma, welches unter Abscheidung eines Eiweißkörpers, des Myosins, gerinnt und dann ebenfalls ein Serum liefert. Diejenige, noch gerinnbare Flüssigkeit, welche durch Auspressen aus dem lebenden Muskel erhalten wird, nennt man Muskelplasma, diejenige dagegen, welche man aus dem toten Muskel erhält, wird Muskelerum genannt. Diese zwei Flüssigkeiten enthalten wenigstens zum Teil verschiedene Eiweißkörper.

Das Muskelplasma wurde zuerst von KÜHNE aus Froschmuskeln und später nach derselben Methode von HALLIBURTON aus Muskeln warmblütiger Tiere, besonders Kaninchen, dargestellt. Das Prinzip der Methode ist folgendes: Unmittelbar nach dem Töten des Tieres wird aus den Muskeln das Blut mittelst Durchleitens einer stark abgekühlten Kochsalzlösung von 5–6%₀₀ ausgewaschen. Dann läßt man die schleunigst zerschnittenen Muskeln schnell durchfrieren, so daß sie in gefrorenem Zustande zu einer feinen Masse „Muskelschnee“ zerrieben werden können. Diese Masse wird nun in der Kälte stark ausgepreßt, und die dabei abtropfende Flüssigkeit wird als Muskelplasma bezeichnet. Nach v. FÜRTH ist indessen das Abkühlen oder Gefrierenlassen nicht notwendig. Es ist genügend, die wie oben blutfrei gemachten Muskeln (auch von Warmblütern) mit Kochsalzlösung von 6%₀₀ zu extrahieren.

Das sog. Muskelplasma stellt eine, bei verschiedenen Tieren etwas verschieden, gelblich oder bräunlich, gefärbte Flüssigkeit von (im Froschplasma) alkalischer Reaktion dar. Das Muskelplasma des Frosches gerinnt langsam spontan bei etwas über 0° C, rasch dagegen bei Körpertemperatur. Das Muskelplasma der Säugetiere gerinnt dagegen nach v. FÜRTH selbst bei Zimmertemperatur sehr langsam und so spärlich, daß nicht von einem der Blutgerinnung vergleichbaren Vorgange die Rede sein kann. Es kann aber fraglich sein, ob überhaupt die aus Muskeln der Warmblüter bisher gewonnene Flüssigkeit das unveränderte Plasma des lebenden Muskels repräsentiert. Nach KÜHNE und v. FÜRTH bleibt die Reaktion bei der Gerinnung alkalisch, während sie nach HALLIBURTON, STEWART und SOLLMANN dagegen sauer wird².

Die Lehre von den Eiweißstoffen des Muskels, des lebenden sowohl wie des toten, ist sehr unklar und weiterer Forschung bedürftig. Auch die Nomenklatur ist eine sehr verwickelte geworden.

¹ DANILEWSKY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 7; J. HOLMGREN, MALYS Jahrb. 23.

² Vgl. KÜHNE, Unters. über das Protoplasma, Leipzig 1864, S. 2; HALLIBURTON, Journ. of Physiol. 8; v. FÜRTH, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 36 u. 37, HOFMEISTERS Beiträge 3 und Ergebn. d. Physiol. 1, Abt. 1; STEWART und SOLLMANN, Journ. of Physiol. 24.

Eine spontane Gerinnung des unveränderten, alkalisch reagierenden Muskelsaftes (Plasmas) ist bisher nur für Kaltblüter sicher beobachtet worden. KÜHNE hat den Eiweißstoff, welcher das Gerinnsel bildet, Myosin genannt; der löslichen Muttersubstanz des Gerinnsels hat er aber keinen besonderen Namen gegeben. HALLIBURTON nannte sie dagegen Myosinogen. Außer dem gelösten Myosin (Myosinogen) enthält nach den älteren Forschern das Plasma bzw. das Muskelserum (außer Spuren von anderem Eiweiß) nur einen zweiten Eiweißstoff, der von NASSE Muskulin und von HALLIBURTON Paramyosinogen genannt worden ist.

Später hat v. FÜRTH, welcher ebenfalls im Muskel zwei Eiweißstoffe annimmt, das Muskulin Myosin genannt, trotzdem ersteres ganz andere Eigenschaften als das KÜHNESCHE Myosin hat. Den anderen Eiweißkörper, welcher wohl dem nativen, nicht geronnenen Myosin KÜHNES und dem Myosinogen HALLIBURTONS entsprechen würde, nannte er Myogen. Das Gerinnsel des sog. Muskelplasmas betrachtet er als ein Gemenge von unlöslich gewordenem Muskulin (= Myosinfibrin) und einer unlöslichen Modifikation des Myogens (= Myogenfibrin).

Ultramikroskopische Granula. Die Frage von der Gerinnung und den Eiweißstoffen des Muskelplasmas ist indessen durch die Untersuchungen von F. BOTTAZZI und G. QUAGLIARIELLO¹ in eine neue Lage gekommen. Sie fanden nämlich, daß in dem Preßsaft von toten Muskeln in äußerst reichlicher Menge Körnchen, die nur mit dem Ultramikroskope sichtbar sind, vorkommen. Diese Körnchen werden Myosin genannt, während die Flüssigkeit, in der sie suspendiert sind, neben anderen Stoffen nur einen zweiten, wirklich gelösten Eiweißstoff, das Myoprotein, welches mit dem Myogen (v. FÜRTH) identisch zu sein scheint, enthalten soll. Die nur mit dem Ultramikroskope sichtbaren Granula (das Myosin) betrachten sie als von den Fibrillen stammende Zerfallsprodukte, die in nächster Beziehung zu der sog. spontanen Gerinnung stehen. Diese besteht nämlich in einer Aggregation und Ausfällung der Granula, welche eine spontane Koagulation vortäuschen, die durch Verdünnung, Erwärmen und Zusatz von Säuren beschleunigt werden kann. Inwieweit die Fällung nur aus solchen Granulis oder auch aus Eiweiß besteht, ist noch nicht klar, und dasselbe gilt von den bei kurz dauernder Dialyse ausfallenden Massen. Bei 24—48stündiger Dialyse scheidet sich nämlich das Myosin (BOTTAZZI) aus, während das Myoprotein dagegen erst nach monatelangem Dialysieren ausfällt.

Bemerkenswert ist es, daß die obengenannten Granula nicht in Alkali löslich sind, trotzdem man ihre Eiweißnatur angenommen hat. Es können also nur fortgesetzte Untersuchungen zeigen, in welcher Beziehung sie zu dem KÜHNESCHEN Myosin, dessen alkalische Lösungen nicht Gegenstand ultramikroskopischer Untersuchungen gewesen sind, stehen. Auch die Beziehung der Granula zu der Gerinnung des Plasmas ist weiterer Aufklärung bedürftig. BOTTAZZI hebt scharf hervor, daß er nie Gerinnungsphänomene derselben Art wie die von KÜHNE beschriebenen beobachtet hat, wobei man jedoch nicht übersehen darf, daß KÜHNE mit alkalisch reagierendem Plasma, BOTTAZZI dagegen mit dem mehr oder weniger stark sauer reagierenden Preßsaft der toten Muskeln gearbeitet hat.

Bei der unklaren Lage der Frage von der Gerinnung eines Muskelplasmas hat es gegenwärtig keinen Sinn, die Eiweißkörper des Plasmas und des Serums gesondert zu behandeln. Diejenigen Eiweißstoffe, die man bisher aus den Muskeln isoliert und am meisten studiert hat, sind Myosin (KÜHNE), Muskulin (NASSE) und Myogen (v. FÜRTH). Hierzu kommen ferner die in sehr unbedeutender

¹ Arch. intern. d. Physiol. 12 und BOTTAZZI, Bioch. Bulletin 2.

Menge vorkommenden, vielleicht nur von rückständiger Lymphe herrührenden zwei Stoffe Myoglobulin und Myoalbumin und endlich auch die Stromasubstanzen des Muskelrohres.

Das Myosin, welches von KÜHNE entdeckt wurde, bildet die Hauptmasse der in Neutralsalzlösung löslichen Eiweißkörper des toten Muskels, und man hat es früher allgemein als das wesentlichste Gerinnungsprodukt des Muskelplasmas betrachtet. Die Angaben über das Vorkommen von Myosin in anderen Organen als den Muskeln scheinen einer weiteren Prüfung bedürftig zu sein. Die Menge des Myosins in den Muskeln verschiedener Tiere soll nach DANILEWSKI¹ zwischen 30—110⁰/₁₀₀ schwanken.

Das Myosin, wie man es aus toten Muskeln erhält, ist ein Globulin, dessen elementäre Zusammensetzung nach CHITTENDEN und CUMMINS² im Mittel die folgende ist: C 52,28; H 7,11; N 16,77; S 1,27 und O 22,03%. Scheidet sich das Myosin in Fasern aus, oder läßt man eine, mit einer minimalen Alkalimenge bereitete Myosinlösung auf dem Objektglase zu einer Gallerte eintrocknen, so kann das Myosin doppelbrechend erhalten werden. Diese Angaben haben allerdings (nach v. FÜRTH) spätere Untersucher nicht bestätigen können, sie ist aber namentlich im Hinblick auf die Untersuchungen BOTTAZZIS und QUAGLIARIELLOS unzweifelhaft einer erneuten Prüfung wert. Das Myosin hat die allgemeinen Eigenschaften der Globuline und wird von verdünnten Säuren oder Alkalien leicht in Albuminat verwandelt. Es wird von NaCl, bis zur Sättigung eingetragen, wie auch von MgSO₄, bei einem Gehalte der Lösung an 94% kristallwasserhaltigem Salz, vollständig gefällt (HALLIBURTON). Das gefällte Myosin wird leicht unlöslich. Wie das Fibrinogen, gerinnt das Myosin in kochsalzhaltiger Lösung bei etwa + 56° C, unterscheidet sich aber von jenem dadurch, daß es unter keinen Umständen in Faserstoff übergeht. Die Gerinnungstemperatur soll übrigens nach CHITTENDEN und CUMMINS nicht nur für Myosin verschiedener Abstammung, sondern auch für ein und dasselbe Myosin in verschiedenen Salzlösungen eine etwas verschiedene sein.

Die Darstellung des Myosins kann (nach HALLIBURTON) in der Weise geschehen, daß man den Muskel erst mit einer 5%igen Lösung von Magnesiumsulfat extrahiert und dann durch fraktionierte Fällung des Extraktes mit Magnesiumsulfat erst das Muskulin und darauf das Myosin ausfällt (vgl. HALLIBURTON l. c.). Die ältere, vielleicht gewöhnlichste Darstellungsmethode besteht darin, daß man nach DANILEWSKY³ den Muskel mit Salmiaklösung von 5—10% extrahiert, durch starkes Verdünnen mit Wasser das Myosin aus dem Filtrate fällt, den Niederschlag wieder in Salmiaklösung auflöst und das Myosin aus dieser Lösung entweder durch Verdünnung mit Wasser oder durch Entfernung des Salzes mittelst Dialyse ausscheidet.

HALLIBURTON, welcher in den Muskeln eine dem Fibrinfermente verwandte, aber damit nicht identische, enzymähnliche Substanz, das „Myosinferment“, nachgewiesen hat, fand, daß eine Lösung von gereinigtem Myosin in verdünnter Salzlösung (z. B. 5% MgSO₄), mit Wasser passend verdünnt, nach einiger Zeit gerinnt unter Sauerwerden der Flüssigkeit und unter Abscheidung von einem typischen Myosingerinnsel. Diese Gerinnung, welche durch Erwärmung wie auch durch Zusatz von Myosinferment beschleunigt wird, soll nach HALLIBURTON ein mit der Gerinnung des Muskelplasmas analoger Vorgang sein. Nach diesem Forscher soll auch das Myosin, wenn es in Wasser mit Hilfe von einem Neutralsalz gelöst wird, in Myosinogen zurückverwandelt werden, während nach Verdünnung mit Wasser aus dem Myosinogen wieder Myosin hervorgehen soll.

Das Muskulin (NASSE), von HALLIBURTON Paramyosinogen, von v. FÜRTH Myosin genannt, ist eine Globulinsubstanz, welche bei verschiedenen Tieren nicht identisch ist, welche aber immer eine niedrige Gerinnungstemperatur, beim Frosche unterhalb 40°, bei Säugetieren 42—48° und bei Vögeln gegen + 51° zeigt. Es wird leichter als das Myosin von NaCl oder MgSO₄ (50%)

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 7. ² Studies from Yale College, New Haven 3, 1889, S. 115.

³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 5, 158.

kristallwasserhaltigem Salz) vollständig gefällt. Nach v. FÜRTH wird es durch Ammoniumsulfat bei einer Konzentration von 12–24% Salz gefällt. Extrahiert man den toten Muskel mit Wasser, so geht das Muskulin zum Teil auch in Lösung über und kann durch vorsichtiges Ansäuern gefällt werden. Aus einer verdünnten Salzlösung scheidet es sich durch Dialyse aus. Nach v. FÜRTH beträgt seine Menge etwa 20% von dem Gesamteiweiße des Kaninchenmuskelplasmas. Das Muskulin hat v. FÜRTH Myosin genannt, weil es nach ihm nichts anderes als Myosin sein soll. Da indessen das Muskulin eine niedrigere Gerinnungstemperatur und eine andere Fällbarkeit für Neutralsalze als die seit alters her Myosin genannte Substanz hat, kann Verf. einer solchen Ansicht nicht beipflichten.

Myoglobulin. Nach dem Entfernen des Muskulins und des Myosins aus dem salzhaltigen Auszuge der Muskeln mittelst $MgSO_4$ kann das Myoglobulin durch Sättigung des Filtrates mit dem Salze ausgefällt werden. Es ist dem Serumglobulin ähnlich, gerinnt aber bei + 63° C (HALLIBURTON). Das Myoalbumin oder Muskelalbumin scheint mit dem Serumalbumin (Serumalbumin α nach HALLIBURTON) identisch zu sein und stammt wahrscheinlich nur von dem Blute oder der Lymphe her. Albumosen und Peptone scheinen nicht in dem frischen Muskel vorhanden zu sein.

Das Myogen = Myosinogen (HALLIBURTON) stellt die Hauptmasse 75 bis 80% der Eiweißstoffe im Kaninchenmuskelplasma dar. Es scheidet sich aus seinen Lösungen durch Dialyse nicht aus und soll kein Globulin, sondern ein Eiweißkörper sui generis sein. Nach BOTTAZZI fällt es jedoch bei hinreichend lange dauernder Dialyse aus. Es gerinnt bei 55–65° C und ist bei Gegenwart von 26–40% Ammoniumsulfat fällbar. Von Essigsäure wird die Lösung nur bei Gegenwart von etwas Salz gefällt. Durch Alkalien wird es in ein Albuminat umgewandelt, welches von Salmiak gefällt wird. Das Myogen geht, besonders bei etwas höherer Temperatur wie bei Gegenwart von Salz, spontan in eine unlösliche Modifikation, das „Myogenfibrin“, über. Als lösliche Zwischenstufe entsteht hierbei eine bei 30–40° C gerinnende Eiweißsubstanz „lösliches Myogenfibrin“, welches in reichlicher Menge in nativem Froschmuskelplasma sich vorfindet. Im Muskelplasma der Warmblüter kommt es nicht immer und jedenfalls nur in spärlicher Menge vor. Durch Salzfällung oder Dialyse kann man es zur Ausscheidung bringen. Die Annahme HALLIBURTONS von der Wirkung eines besonderen Myosinfermentes hat v. FÜRTH nicht bestätigen können und er leugnet ferner die oft angenommene Analogie mit der Blutgerinnung. Als Unterschied zwischen dem Unlöslichwerden des Muskulins und des Myogens ist hervorzuheben, daß das Muskulin ohne lösliche Zwischenstufe in das Myosinfibrin übergeht. Die Frage von der Beziehung des Myogens zu dem Myosin ist jedoch wie überhaupt die ganze Frage von der Natur der Muskeleiweißstoffe so unklar, daß neue, mehr eingehende Untersuchungen hierüber sehr erwünscht sind.

Zur Darstellung des Myogens kann man nach v. FÜRTH das dialysierte und filtrierte Muskelplasma durch kurz dauerndes Erhitzen auf 52° C von den Resten des Muskulins befreien. In dem neuen Filtrate findet sich das Myogen, welches man mit Ammoniumsulfat ausfällen kann. Man kann auch das Muskulin erst durch Zusatz von 28% Ammoniumsulfat entfernen und dann aus dem Filtrate das Myogen durch Sättigen mit dem Salze ausfällen.

STEWART und SOLLMANN nehmen ebenfalls im wesentlichen nur zwei lösliche Eiweißstoffe in den Muskeln an. Der eine ist das Paramyosinogen, welches sie dem Myosin (v. FÜRTH) + dem löslichen Myogenfibrin gleich setzen. Der andere, den sie Myosinogen nennen, entspricht dem Myogen (v. FÜRTHS) oder dem Myosinogen + Myoglobulin (HALLIBURTONS). Es ist ein atypisches Globulin, welches bei 50–60° C gerinnt. Sowohl das Paramyosinogen wie das Myosinogen soll leicht in eine unlösliche Modifikation, Myosin, übergehen. Das Myosin der genannten Forscher ist gleich dem Myosinfibrin + Myogenfibrin (v. FÜRTHS) und entspricht, wie es scheint, auch dem mit Paramyosinogen gemengten Myosin von HALLIBURTON. STEWART und SOLLMANN¹ weichen jedoch darin von dem letztgenannten Forscher

¹ Vgl. Fußnote 2, S. 441.

ab, daß nach ihnen auch das Paramyosinogen koaguliert und in Myosin übergeführt wird. Das Myosin ist ferner nach ihnen eine in NaCl-Lösung unlösliche Substanz.

Myoproteid hat v. FÜRTH einen, im Plasma von Fischmuskeln gefundenen, beim Sieden nicht gerinnenden, durch Essigsäure fällbaren Eiweißstoff, den er als ein Proteid betrachtet, genannt.

Anknüpfend an die Arbeiten v. FÜRTHS hat PRZIBRAM¹ Untersuchungen über das Vorkommen der Muskeleiweißstoffe bei verschiedenen Tierklassen ausgeführt. Das Myosin (v. FÜRTH) und das Myogen kommen bei allen Wirbeltierklassen vor; bei Wirbellosen fehlte immer das letztgenannte. Das Myoproteid kommt, wenigstens in reichlicheren Mengen, nur bei Fischen vor. In nach Nervendurchschneidung entarteten Muskeln fand STEYRER² in dem Muskelsafte regelmäßig etwas mehr Muskulin und etwas weniger Myogen als in normalen Muskeln.

Muskelstroma. Nach dem vollständigen Entfernen sämtlicher in Wasser und Salmiaklösung löslichen Eiweißkörper des Muskels bleibt ein unlöslicher, in Salmiaklösung nur aufquellender Eiweißkörper zurück, welcher samt den übrigen unlöslichen Bestandteilen der Muskelfaser das „Muskelstroma“ darstellt. Nach den Untersuchungen von J. HOLMGREN³ gehört die Stromasubstanz weder der Nuklealbumin- noch der Nukleoproteidgruppe an. Ebenso wenig ist sie als ein Glykoproteid anzusehen, denn sie gibt beim Sieden mit verdünnten Mineralsäuren keine reduzierende Substanz. Sie ähnelt am meisten den geronnenen Eiweißstoffen und löst sich in verdünntem Alkali zu Albuminat auf. Die elementäre Zusammensetzung ist fast dieselbe wie die des Myosins. Daß auch die nach v. FÜRTH bei der Gerinnung des Plasmas entstehenden unlöslichen Stoffe, das Myogenfibrin und das Myosinfibrin, unter den Stromasubstanzen sich vorfinden, unterliegt wohl keinem Zweifel. Die sog. Stromasubstanz ist also zweifelsohne ein Gemenge von verschiedenen, beim Absterben des Muskels unlöslich gewordenen Eiweißstoffen, zu welchen, wenn der Muskel erst mit Wasser ausgelaugt wird, auch ein Teil des hierbei unlöslich gewordenen Myosins kommt. Mit dieser Auffassung stimmt auch die Beobachtung von SAXL⁴ an Kaninchenmuskeln, daß der frisch in Arbeit genommene Muskel von dem gesamten Eiweiß nur 11,5 bis 21,6%, der totenstarre Muskel dagegen 71,4–73,2% in unlöslicher Form enthält.

Zu den in Wasser und Neutralsalz nicht löslichen Eiweißstoffen gehört auch ein von PEKELHARING nachgewiesenes, spurenweise vorkommendes, in schwach alkalihaltigem Wasser lösliches Nukleoproteid, welches wahrscheinlich von den spärlichen Muskelkernen stammt. Nach BOTTAZZI und DUCCESCHI⁵ ist die Herzmuskulatur reicher an Nukleoproteid als die Skelettmuskeln.

Das Muskelsyntonin, welches durch Extraktion von Muskeln mit Salzsäure von 1%/₀₀ HCl gewonnen wird und welches nach K. MÖRNER eine geringere Löslichkeit bzw. größere Fällbarkeit als anderes Azidalbuminat zeigt, scheint nicht in dem Muskel präformiert vorzukommen. Das Mytolin HEUBNERS⁶ ist denaturiertes Muskeleiweiß, größtenteils Myosin, welches durch Alkalieinwirkung einen Teil seines Schwefels verloren hat.

Muskelfarbstoffe. Daß die rote Farbe der Muskeln, selbst wenn die letzteren vollständig von Blut befreit worden, wenigstens zum Teil von Hämoglobin herrührt, ist unzweifelhaft. Wie K. MÖRNER gefunden hat, ist das Muskelhämoglobin (von ihm Myochrom genannt) indessen nicht ganz identisch mit dem Bluthämoglobin. Die Angabe von MAC MUNN, daß in den Muskeln auch ein anderer, dem Hämochromogen verwandter, von ihm Myohämatin genannter Farbstoff präformiert vorkommen soll, haben andere Forscher (LEVY und MÖRNER), wenigstens für Muskeln höherer Tiere, nicht bestätigen können⁷. Dieser Farbstoff soll nach MAC MUNN auch in den Muskeln von Insekten, bei welchen kein Hämoglobin vorkommt, sich vorfinden. Die Behauptung MÖRNERs, daß in den Muskeln

¹ HOFMEISTERS Beiträge 2. ² Ebenda 4. ³ Vgl. MALYS Jahresb. 23. ⁴ HOFMEISTERS Beiträge 9. ⁵ PEKELHARING, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22; BOTTAZZI und DUCCESCHI, Zentralbl. f. Physiol. 12. ⁶ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 53. ⁷ Vgl. MAC MUNN, Phil. Trans. Roy. Soc. Part. 1. 177; Journ. of Physiol. 8 und Zeitschrift f. physiol. Chem. 13; LEVY ebenda 13; K. MÖRNER, Nord. Med. Archiv, Festband 1897 und MALYS Jahresb. 27.

ein mit dem typischen nicht identisches Hämoglobin vorkommt, macht, in Anbetracht der im Kapitel 5 erwähnten Untersuchungen FISCHERS über natürliche Porphyrine, weitere Untersuchungen sehr erwünscht. Der rotgelbe Farbstoff in den Muskeln des Lachses ist bisher nur wenig studiert worden.

In den Muskeln hat man verschiedene Enzyme gefunden. Zu diesen gehören unter anderen Katalasen, die bei den Oxydationen beteiligten Enzyme (siehe Kapitel 17) und ein glykolytisches Enzym. Man hat ferner ein amylolytisches, ein proteolytisches Enzym (HEDIN und ROWLAND)¹, Lipase und endlich die bei der Harnsäurebildung aus Purinbasen und bei der Harnsäurezersetzung wirksamen hydrolysierenden und oxydierenden Enzyme (vgl. Kapitel 15), welche jedoch im Tierreiche eine verschiedene Verbreitung zeigen, gefunden.

Extraktivstoffe des Muskels.

Die stickstoffhaltigen Extraktivstoffe in den Muskeln höherer Tiere sind in erster Linie Kreatin (mit ein wenig Kreatinin), Karnosin, Karnitin, Inosinsäure (das zu ihr in naher Beziehung stehende Karnin und möglicherweise auch Phosphorfleischsäure). Hierzu kommen noch einige unten zu erwähnende Stoffe, die man nur im Fleischextrakt gefunden hat.

Zu den Extraktivstoffen² gehören ferner mehrere, für die Muskeln weniger charakteristische Stoffe, die man in verschiedenen Organen oder tierischen Flüssigkeiten gefunden hat, wie die Purinbasen, Adenin, Xanthin und Hypoxanthin, Harnsäure (bei Alligatoren), Harnstoff (besonders in Muskeln von Haifischen und Rochen), Taurin (in Muskeln von Fischen, Kephelopoden und Gasteropoden), Cholin, Neurin, Betain, Guanidin, Methylguanidin, Imidazoläthylamin, Aminosäuren wie Glykokoll (bei Gasteropoden), Alanin, Prolin, Leuzin, Tyrosin, Tryptophan, Histidin, Arginin und Lysin.

Bezüglich der Verteilung des Muskelextraktivstickstoffes bei höheren Tieren fanden v. FÜRTH und SCHWARZ in 1000 g feuchter Extremitätenmuskulatur von Pferd und Hund (nach Abrechnung der den sekundären Spaltungsvorgängen entstammenden Albumosen) 3,27–3,82 g Extraktivstickstoff. Davon kamen auf Ammoniak 4,5–7, Purinstoffe 6,1–11,1, Kreatin und Kreatinin 26,5–37,1, Karnosinfraktion, die jedoch nicht aus Karnosin allein besteht (v. FÜRTH und TH. HRYNTSCHAK), 30,3–36,3, Basenrest (Karnitin, Methylguanidin usw.) 8,2 bis 15,3, Harnstoff, Polypeptide und Aminosäuren 6,3–16%. Die Menge des Purinbasenstickstoffes betrug nach BURIAN und HALL in frischem Fleische von Pferd, Rind und Kalb bzw. 0,55, 0,63 und 0,71‰, was nahe mit den von SCAFFIDI, BUGLIA und COSTANTINO für die quergestreiften Muskeln von Kalb und Stier gefundenen Werten, 0,58–0,68‰, stimmt. Nach RINALDI und SCAFFIDI³ kommen in der quergestreiften Muskulatur die niedrigsten Werte für den Purinstickstoff, 0,436‰, im Mantel der Polypen, dann bei Fischen 0,595–0,82 und die höchsten, 1,061‰, bei Vögeln vor. BUGLIA und COSTANTINO haben die Menge des formoltitrierbaren Stickstoffes und daraus die Menge sowohl des Monoaminosäuren- wie des Diaminosäurenstickstoffes bei verschiedenen Tieren bestimmt. Beim Stiere fanden sie in den feuchten, quergestreiften Muskeln 0,18‰

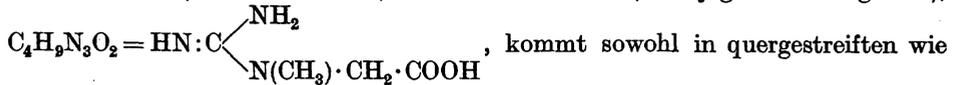
¹ HEDIN und ROWLAND, Zeitschr. f. physiol. Chem. 32. ² Über die Extraktivstoffe der Muskeln vgl. man, außer den in dem folgenden besonders zitierten Arbeiten, KRUKENBERG und WAGNER, Zeitschr. f. Biol. 21; U. SUZUKI und Mitarbeiter, Zeitschr. f. physiol. Chem. 62 und Chem. Zentralbl. 1913, 1, 1042; A. SUWA, PFLÜGERS Arch. 128 u. 129; ZUNZ, Zentralbl. f. Physiol. 18, 852. ³ v. FÜRTH und C. SCHWARZ, Bioch. Zeitschrift 30; mit HRYNTSCHAK ebenda 64; SCAFFIDI ebenda 33; BURIAN und HALL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 38; G. BUGLIA und COSTANTINO ebenda 81 und 82; RINALDI und SCAFFIDI, Bioch. Zeitschr. 41.

Monoamino- und 0,40⁰/₁₀₀ Diaminostickstoff. Im Herzen waren die entsprechenden Zahlen 0,18 und 0,18. In Prozenten von dem Gesamtstickstoffe war der gesamte Aminosäurenstickstoff in den quergestreiften Muskeln 1,70 und im Herzen 1,48.

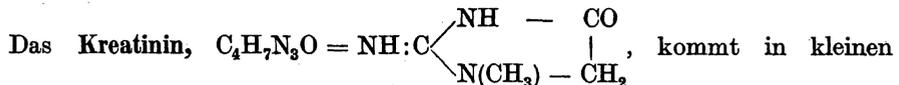
Aus Muskeln von Pferd und Hund erhielt D. ACKERMANN¹ als Platin- oder Goldverbindung, $C_{11}H_{26}N_2O_2Au_2Cl_3 + 2H_2O$ einen von ihm Myokonin genannten basischen Körper, den R. ENGELAND und W. BIEHLER² später auch in Menschenmuskeln gefunden haben. In Menschenmuskeln fanden die genannten Forscher außerdem neben den schon früher im Fleischextrakte gefundenen Neosin, $C_6H_{17}NO_2$, welches nach KUTSCHER und ACKERMANN³ ein Homologes des Cholins sein soll, eine noch unbekannte, Mirgelin genannte Substanz, $C_{11}H_{22}N_2O_3$ (?). Protsäure hat LIMPRICHT⁴ eine von ihm in dem Fleische einiger Zypriniden gefundene stickstoffhaltige Säure genannt. Im Krabbenfleisch fanden SUZUKI⁵ und Mitarbeiter eine Base, das Kanirin, welches trotz der ähnlichen Zusammensetzung $C_6H_{14}N_2O_2$ nicht mit dem Lysin identisch ist.

In den Muskeln eines Tintenfisches (*Eledone moschata*) fanden ACKERMANN⁶ und Mitarbeiter außer Arginin, Taurin, Betain und Adenin zwei Basen: Eledonin, $C_{14}H_{30}N_2O_3$, und das homologe Homoeledonin, $C_{15}H_{32}N_2O_3$, nebst den Crangonin, $C_{13}H_{26}N_2O_3$, eine Base, die KUTSCHER und ACKERMANN⁷ neben der Base Crangitin, $C_{13}H_{26}N_2O_4$, im Krabbenextrakte gefunden haben. In den Muskeln von der Seewalze (*Holothuria*) fanden ACKERMANN und Mitarbeiter das mit dem Eledonin isomere Betainogen, $C_{14}H_{30}N_2O_3$, welches mit Chlorwasserstoffsäure Betain abspaltet. Inwieweit die von ACKERMANN beim Mytilus gefundenen Stoffe Mytilit, Betain, Arginin, Adenin, Neosin, Crangonin und Methylpyridylammoniumhydroxyd in der Muskelsubstanz oder auch in anderen Organen sich vorfinden, steht noch dahin.

Kreatin (und Kreatinin). Das Kreatin (Methylguanidinessigsäure),



in glatten Muskeln vor. In den letzteren ist jedoch die Menge kleiner als in den quergestreiften Muskeln, in welchen es bei den Rückgratstieren in einer Menge von 2,5–7, meistens 4–5⁰/₁₀₀, jedoch mit etwas wechselndem Gehalte auch in den verschiedenen Muskeln derselben Tierart, vorkommt⁸. Die Menge soll in den rasch sich kontrahierenden blassen Muskeln größer als in den langsam sich kontrahierenden roten sein. Die Skelettmuskeln sind reicher an Kreatin als der Herzmuskel. Das Kreatin ist auch in Gehirn, Hoden, Blut, Transsudaten, Amnionsflüssigkeit und in vielen Fällen auch im Harn gefunden worden. Das Kreatin kann synthetisch aus Zyanamid und Sarkosin (Methylglykokoll) dargestellt werden. Beim Sieden mit Barytwasser zersetzt es sich unter Wasseraufnahme und liefert dabei Harnstoff, Sarkosin und einige andere Produkte. Wegen dieses Verhaltens hat man oft in dem Kreatin eine Vorstufe bei der Harnstoffbildung im Organismus sehen wollen. Eine solche Harnstoffbildung ist jedoch nicht in direkten Beobachtungen begründet. Beim Sieden mit Säure geht das Kreatin unter Wasseraustritt leicht in das entsprechende Anhydrid, das Kreatinin, $C_4H_7N_3O$, über, welches seinerseits umgekehrt durch Einwirkung von Alkali in Kreatin zurückverwandelt wird.



Mengen in den Muskeln von sowohl Fischen wie Vögeln, Säugetieren und Menschen vor. Die Menge in Menschenmuskeln war nach PH. SHAFFER 0,1⁰/₁₀₀, bei

¹ Zeitschr. f. Biol. 59, 61. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 123. ³ Ebenda 56. ⁴ Annal. d. Chem. u. Pharm. 127. ⁵ Chem. Zentralbl. (1913) 1, 1042. ⁶ Die Arbeiten von ACKERMANN und Mitarbeitern siehe Zeitschr. f. Biol. 74, 77, 80, 81. ⁷ Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußmittel 13 u. 14. ⁸ Vgl. C. MYERS und M. S. FINE, Journ. of biol. Chem. 14; FOLIN ebenda 17 (methodisches), mit T. E. BUCKMAN ebenda 17; M. CABELLA, Zeitschr. f. physiol. Chem. 84; J. C. BEKER ebenda 87; J. SMORODINZEW ebenda 87 u. 92. Vgl. auch A. HUNTER, Physiol. Review II (1922). Literatur.

einem Gehalte von 3,9—4,3‰ Kreatin, und nach C. MYERS und M. S. FINE¹ 0,026—0,07‰. Das Kreatinin hat man auch in sehr kleinen Mengen in Milch, Blut, Leber und Milz gefunden. Es kommt vor allem im Harn des Menschen und einiger Säugetiere vor.

Das Kreatinin hat auch sein größtes Interesse als Harnbestandteil, und aus dem Grunde soll es in einem folgenden Kapitel (15, Harn) Gegenstand besonderer Besprechung werden. Da auch das Kreatin ein immer größer werdendes Interesse als Harnbestandteil gewonnen hat, und da die Frage von den gegenseitigen Beziehungen des Kreatins und Kreatinins zu dem Stoffwechsel wie auch die Besprechung der zu ihrer Bestimmung dienenden Methoden ebenfalls in demselben Kapitel am passendsten ihren Platz finden, sollen hier nur die Beziehung des Kreatins zu dem Muskel und dessen Stoffwechsel und die Eigenschaften des Kreatins Gegenstände der Darstellung sein.

Ein besonderes Interesse in dieser Hinsicht bietet — außer den unten zu besprechenden Beziehungen des Kreatins zu der Muskelarbeit — die Frage nach dem Vorkommen von freiem bzw. gebundenem Kreatin im Muskel. Nachdem URANO auf Grund seiner Dialyseversuche es wahrscheinlich gemacht hatte, daß das Kreatin im Muskel nicht frei, sondern als eine labile, nicht dialysierbare Verbindung vorkommt, glaubten dann namentlich GOTTLIEB und STANGASSINGER in verschiedenen Arbeiten den Nachweis führen zu können, daß bei der Autolyse von Muskeln und anderen Organen Kreatin gebildet wird, um dann durch besondere Stoffe von enzymatischer Natur erst in Kreatinin übergeführt und darauf zersetzt zu werden. SEEMANN behauptet sogar, durch eine drei Monate dauernde Autolyse 2—3mal und nach Zusatz von kreatininfreier Gelatine sogar 4mal soviel Kreatinin wie direkt aus den Muskeln erhalten zu haben (was nicht zugunsten einer starken enzymatischen Kreatininzerstörung während der Autolyse spricht), und er nimmt eine Entstehung des Kreatins (bzw. Kreatinins) aus dem Eiweiß an. Für eine Neubildung von Kreatin aus einer Vorstufe desselben sprechen auch die Autolyseversuche von ROTHMANN, welche, ebenso wie die Versuche von VAN HOOGENHUYZE und VERPLOEGH, die enzymatische Umsetzung des Kreatins und Kreatinins wahrscheinlich machen. MELLANBY leugnet dagegen entschieden sowohl eine Neubildung von Kreatin wie eine Zersetzung desselben bei vollkommen bakterienfreier Autolyse und auch nach F. S. HAMMETT kommt keine enzymatische Umwandlung von Kreatin in Kreatinin im Muskelextrakte vor. Es ist schwer, diese Frage zu beurteilen. Die Durchblutungsversuche von GOTTLIEB und STANGASSINGER an Nieren und Lebern von Hunden sprechen jedoch nicht nur für die Fähigkeit dieser Organe, das Kreatin abzubauen, sondern auch für eine Neubildung von Kreatin in der Leber. Fortgesetzte Untersuchungen hierüber sind jedoch wünschenswert, um so mehr als die Verhältnisse wahrscheinlich nicht bei allen Tieren dieselben sind. So fanden z. B. NOEL PATON und MACKIE², daß die Leberausschaltung bei Vögeln ohne Einfluß auf den Kreatinstoffwechsel war.

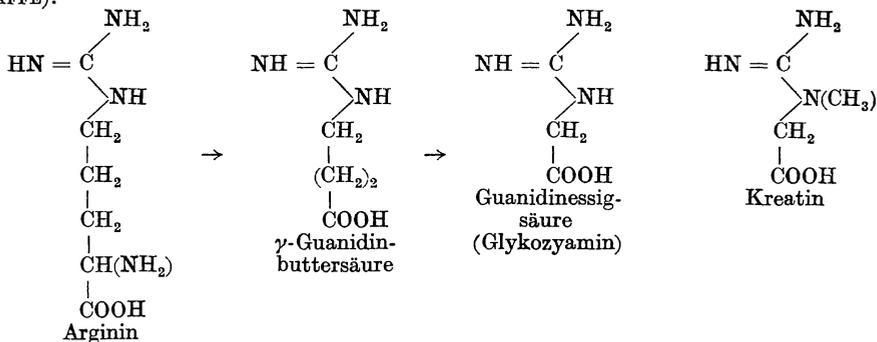
Selbst wenn diese Versuche eine Neubildung von Kreatin aus einer Vorstufe desselben im Muskel bewiesen hätten, wäre hiermit natürlich die Frage von dem Vorkommen des Kreatins in freiem oder gebundenem Zustande im Muskel nicht erledigt. Die obige Annahme von URANO hat in der Tat in FOLIN und DENIS³ Anhänger erhalten. Sie fanden in Versuchen an Katzen, daß die Muskeln (intravenös oder in Dünndarmschlingen eingeführtes) Kreatin rasch

¹ PH. SHAFFER, Journ. of biol. Chem. 18; MYERS und FINE ebenda 21, wo auch die Arbeiten von DORNER, v. FÜRTH und C. SCHWARZ zitiert sind. ² F. URANO, HOFMEISTERS Beiträge 9; GOTTLIEB und STANGASSINGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 52 u. 55; STANGASSINGER ebenda 55; J. SEEMANN, Zeitschr. f. Biol. 49; A. ROTHMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 57; HOOGENHUYZE und VERPLOEGH ebenda 57; E. MELLANBY, Journ. of Physiol. 36; NOEL PATON und MACKIE ebenda 45; HAMMETT, Journ. of biol. Chem. 53. ³ Journ. of biol. Chem. 17.

aufnehmen, trotzdem sie — wenn das Kreatin in den Muskeln im Leben frei wäre — einen vielfach höheren Gehalt an Kreatin als das Blut haben würden. Sie nehmen deshalb an, daß der lebende Muskel kein Kreatin als solches, sondern eine labile Kreatinverbindung enthält, die, sobald der Muskel getötet wird, zerfällt. Das aus Muskeln gewonnene Kreatin ist nach FOLIN ein postmortales Produkt. FOLIN hatte auch schon früher¹ gezeigt, daß beim Menschen das eingeführte und resorbierte Kreatin, wenn nicht zu große Mengen eingeführt werden, weder als solches noch als Kreatinin ausgeschieden, sondern im Körper zurückgehalten wird. Im Anschluß an die obige Hypothese könnte man sich auch vorstellen, daß die bei starkem Eiweißumsatz in mehreren Fällen beobachtete Kreatinurie darauf beruhe, daß die Sättigungsgrenze des Muskels für Kreatin erreicht sei und überschritten wäre, so daß nicht alles neugebildete Kreatin vom Muskel zurückgehalten werden könnte (H. STEENBOCK und E. G. GROSS)².

Das Kreatin des Tierkörpers kann, wie man annimmt, teils von mit der Nahrung eingeführtem und teils von aus Eiweiß neugebildetem Kreatin herühren. In welchem Umfange es hierbei um eine Kreatinbildung aus Organ- oder Nahrungseiweiß sich handelt, ist umstritten, wogegen kein Zweifel darüber besteht, daß das Eiweiß eine Muttersubstanz des Kreatins ist. In welcher Weise und mit welchen Zwischenstufen das Kreatin aus dem Eiweiß entsteht, ist allerdings unbekannt, als eine Vorstufe des Kreatins hat man aber natürlich das Guanidin in dem Arginin des Proteinmoleküles betrachtet. Gegen die Annahme einer Kreatinbildung aus Arginin spricht allerdings die Beobachtung von JAFFÉ³, daß subkutan eingeführtes Arginin keine vermehrte Ausscheidung von Kreatin-substanzen bewirkt. Da aber das eingeführte Arginin wahrscheinlich durch das Enzym Arginase zersetzt wird, indem es die Harnstoffausscheidung stark vermehrt⁴, schließt dies nicht die Möglichkeit aus, daß in den Muskeln, welche nach KOSSEL und DAKIN⁵ allerdings nur wenig Arginase enthalten, das Arginin in anderer Weise zersetzt wird.

Geht man von der Beobachtung von JAFFÉ aus, daß Glykozyamin (Guanidinessigsäure) beim Kaninchen unter Methylierung in Kreatin übergeht, so kann man, unter Zugrundelegung der über den Abbau der Aminosäuren und Fettsäuren im Tierkörper herrschenden Vorstellungen einen Abbau des Arginins zu Kreatin in folgender Weise sich denken (JAFFÉ):



Es gibt in der Tat auch Versuche, die eine Kreatinbildung aus Arginin bzw. Guanidin wahrscheinlich machen. So hat K. INOUE⁶ in sowohl Autolyse- wie Perfusionsversuchen mit Lebern gezeigt, daß eine Vermehrung des Kreatins auf Kosten des zugesetzten Arginins geschehen kann. Nach KUTSCHER⁷ enthalten die Muskeln des Flußkrebsses reichlich Arginin aber kein Kreatin, und MELLANBY⁸

¹ HAMMARSTEN-Festschr. Wiesbaden 1906. ² Journ. of biol. Chem. 36. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 48. ⁴ Vgl. THOMPSON, Journ. of Physiol. 32 u. 33. ⁵ Zeitschrift f. physiol. Chem. 41 u. 42. ⁶ Ebenda 81. ⁷ Zeitschr. f. Biol. 64. ⁸ Journ. of Physiol. 36.

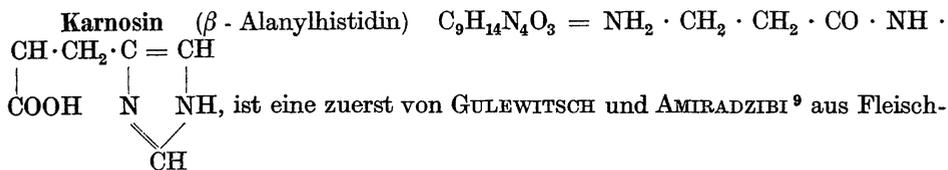
hat gefunden, daß während der Entwicklung des Hühnereies die Menge des Guanidins bis zum 12. Tage, wo das Kreatin zum ersten Male auftritt, zunimmt, von da ab aber abnimmt, um später allmählich zuzunehmen. W. H. THOMPSON¹ hat ferner gezeigt, daß nach intravenöser Injektion von Argininkarbonat der Gehalt der Muskeln an Kreatin zunimmt, und daß nach subkutaner Injektion von Argininkarbonat, namentlich bei gleichzeitiger Zufuhr von Methylzitat, bei Hunden eine vermehrte Bildung und Ausscheidung von Kreatin stattfindet. Nach P. S. HENDERSON² soll nach Parathyreoidektomie die Menge des Guanidins in den Muskeln ab-, die des Kreatins dagegen zunehmen, und von JAFFÉ und DORNER³ wie von PALLADIN und WALLENBURGER⁴ ist eine Kreatinbildung aus Glykozyamin im Tierkörper beobachtet worden. Nach G. M. WISHART⁵ soll bei verschiedenen Tieren subkutane Injektion von Guanidin den Gehalt der Muskeln an Kreatin vermehren.

Über das Organ der Kreatin- bzw. Kreatininbildung ist man nicht einig. Auf Grund mehrerer Untersuchungen wird aber allgemein angenommen, daß die Leber hierbei eine wichtige Rolle spielt. Auch mehrere andere Organe kommen jedoch hierbei in Betracht, und in erster Linie die Muskeln. Nach MELLANBY⁶ wird das Kreatinin wahrscheinlich in der Leber gebildet, in den Muskeln zu Kreatin umgewandelt und dort als solches aufgestapelt. Andere Beobachtungen sprechen jedoch dafür, daß das Kreatin in den Muskeln gebildet und in der Leber in Kreatinin übergeführt wird, während nach NOEL-PATON und MACKIE⁷ die Ausschaltung der Leber bei Vögeln ohne Wirkung auf den Kreatinstoffwechsel sein soll.

Bezüglich der Beziehung des Kreatins zu dem Muskeltonus und der Muskelarbeit siehe weiter unten.

Eigenschaften. Das Kreatin kristallisiert in harten, farblosen, monoklinen Prismen, welche bei 100°C das Kristallwasser verlieren. Bei Zimmertemperatur löst es sich in 74 Teilen Wasser und 9419 Teilen absolutem Alkohol. In der Wärme löst es sich leichter. Die Wasserlösung reagiert neutral. Von Äther wird es nicht gelöst. Kocht man eine Kreatinlösung mit gefällttem Quecksilberoxyd, so wird letzteres, besonders bei Gegenwart von Alkali, zu Hg reduziert, und es entstehen Oxalsäure und das widrig riechende Methyluramin (Methylguanidin). Die Lösung von Kreatin in Wasser wird nicht von Bleiessig gefällt, gibt aber mit Merkurinitrat, wenn man die saure Reaktion abstumpft, einen weißen, flockigen Niederschlag. Kocht man das Kreatin eine Stunde lang mit verdünnter Salzsäure, so setzt es sich in Kreatinin um und kann durch die Reaktionen desselben erkannt werden. Durch Kochen mit Formaldehyd kann es in leicht kristallisierendes Dioxymethylenkreatinin übergeführt werden (JAFFÉ)⁸.

Betreffend die Darstellung, den Nachweis und die quantitative Bestimmung des Kreatins wird auf größere Handbücher hingewiesen. Die quantitative Bestimmung des Kreatins geschieht gewöhnlich durch dessen Überführung in Kreatinin (vgl. Kapitel 15).



¹ Journ. of Physiol. 51. ² Ebenda 52. ³ JAFFÉ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 48; DORNER ebenda 52. ⁴ Compt. rend. soc. biol. 78. ⁵ Journ. of Physiol. 53. ⁶ l. c. 36. ⁷ Journ. of Physiol. 45. ⁸ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 35. ⁹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 30; GULEWITSCH ebenda 50, 51, 52, 73 u. 87.

extrakt isolierte Base, die dann von anderen auch direkt aus Muskeln dargestellt worden ist. Seine Konstitution ist zuerst durch L. BAUMANN und TH. INGVALDSEN¹ durch Synthese festgestellt worden. Das Karnosin soll nach GULEWITSCH mit der von KUTSCHER aus Fleischextrakt isolierten Base Ignotin identisch sein, während beide Basen nach KUTSCHER² isomere Stoffe sind. Die Menge des Karnosins in den Muskeln ist bei verschiedenen Tieren allerdings etwas verschieden, kann aber zu etwa 1–4⁰/₁₀₀ angeschlagen werden³. Nach W. CLIFFORD soll der Karnosin Gehalt in weißen und roten Muskeln etwa derselbe sein. Nach G. HUNTER⁴ soll der Karnosin Gehalt in demselben Muskel verschiedener Individuen derselben Art sehr verschieden sein können.

Das Karnosin ist eine in Wasser leicht lösliche Base, welche durch Alkoholzusatz aus der konzentrierten wässrigen Lösung als sternförmige Drusen von kurzen, zarten Nadeln gefällt wird. Die spezifische Drehung für das Licht $\lambda = 546$ ist nach GULEWITSCH in wässriger Lösung bei $c = 12,925\%$ und $21^\circ \text{C} = +25,3^\circ$. Die Base wird von Phosphorwolframsäure, von Merkurinitrat und von Silbernitrat mit überschüssigem Barythydrat gefällt. Das Karnosinsilber ist schwer löslich in kaltem und leicht löslich in heißem Wasser. Das Karnosinitrat schmilzt bei 219°C . Das Karnosin gibt auch ein kristallisierendes Kupfersalz.

Das Prinzip der Darstellung beruht hauptsächlich auf der Fällbarkeit durch Phosphorwolframsäure, Abscheidung der Base durch Barythydrat, Überführung in Nitrat und weitere Reinigung nach Fällung mit Silbernitrat und Barythydrat. Quantitative Bestimmungsmethoden sind von CLIFFORD und von G. HUNTER⁴ ausgearbeitet worden.

Karnitin, $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (oder $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{NO}_3$), ist eine von GULEWITSCH und KRIMBERG aus dem Fleischextrakte isolierte, stark alkalisch reagierende, in Wasser äußerst leicht lösliche Base, welche nach KRIMBERG auch im frischen Fleische vorkommt. SKWORZOW fand in Kalbsmuskeln 0,19, SMORODINZEW im Pferdefleisch 0,2 und im Schweinefleisch 0,3⁰/₁₀₀ Karnitin. Das Karnitin ist ein Oxybutyrobetain, nach ENGELAND von der wahrscheinlichen Formel $(\text{CH}_3)_3\text{N}\cdot\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. Es ist nach KRIMBERG und ENGELAND⁵ identisch mit dem von



KUTSCHER aus Fleischextrakt dargestellten Novain. Das Karnitin gibt kristallisierende Doppelverbindungen mit Platin-, Gold- und Quecksilberchlorid, unter welchen Verbindungen besonders die folgende $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_3 \cdot 2\text{HgCl}_2$ mit dem Schmelzpunkte $196-197^\circ$ zur Isolierung der Base geeignet sein soll. Das Chlorhydrat und das Nitrat sind leicht löslich, die Lösung des ersteren ist linksdrehend, $(\alpha)_D = -21^\circ$ ungefähr.

Die Inosinsäure ist schon im Kapitel 2 abgehandelt worden. In naher Beziehung zu ihr steht das Karnin.

Karnin, $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H}_2\text{O}$, hat WEIDEL eine von ihm in amerikanischem Fleischextrakt gefundene Substanz genannt. Das Karnin ist von KRUKENBERG und WAGNER auch in Froschmuskeln und Fischfleisch und von POUCHET im Harn gefunden worden. Das Karnin soll nach HAISER und WENZEL⁶ wahrscheinlich nur ein äquimolekulares Gemenge von Hypoxanthin mit dem, von ihnen Inosin genannten, kristallisierenden, durch Säurewirkung in Hypoxanthin und Pentose leicht spaltbaren Pentoside (Hypoxanthinribosid) sein.

Das Karnin hat man in weißen kristallinischen Massen erhalten. Es ist sehr schwer löslich in kaltem Wasser, leicht löslich dagegen in warmem. In Alkohol und Äther ist es unlöslich. Von warmer Salzsäure wird es gelöst und liefert ein in glänzenden Nadeln kristallisierendes Salz, welches mit Platinchlorid eine Doppelverbindung gibt. Von Silbernitrat

¹ Journ. of biol. Chem. 35; vgl. auch G. BARGER und FR. TUTIN, Bioch. Journ. 12.
² Zeitschr. f. physiol. Chem. 50 u. 51. ³ Vgl. v. FÜRTH mit SCHWARZ und HRYNTSCHAK, Fußnote 3, S. 446; KRIMBERG, Zeitschrift f. physiol. Chem. 48; SKWORZOW ebenda 68; F. BUBANOVIC, Bioch. Zeitschr. 92. ⁴ Bioch. Journ. 18; mit CLIFFORD ebenda 15 u. 16.
⁵ GULEWITSCH und KRIMBERG, Zeitschr. f. physiol. Chem. 45; KRIMBERG ebenda 49, 50, 53, 56 und Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 42; ENGELAND ebenda 42 u. 54; SKWORZOW l. c.
⁶ WEIDEL, Anna. d. Chem. u. Pharm. 158; KRUKENBERG und WAGNER, Sitz.-Ber. d. Würzb. phys.-med. Gesellsch. 1883; POUCHET, zit. nach NEUBAUER-HUPPERT, Analyse des Harns, 10. Aufl., S. 335; F. HAISER und F. WENZEL, Monatsh. f. Chem. 29.

wird eine wässrige Lösung gefällt, der Niederschlag löst sich aber weder in Ammoniak noch in warmer Salpetersäure. Die wässrige Lösung wird von basischem Bleiazetat gefällt, beim Sieden kann jedoch die Bleiverbindung gelöst werden.

Phosphorfleischsäure¹ ist eine komplizierte, von SIEGFRIED zuerst aus dem Fleischextrakte isolierte Substanz, die als Spaltungsprodukte Fleischsäure, welche dem Antipepton nahe verwandt ist, Bernsteinsäure, Paramilchsäure, Kohlensäure, Phosphorsäure und eine Kohlehydratgruppe lieferte. Sie steht nach SIEGFRIED in naher Beziehung zu den Nukleinen, und da sie Pepton (Fleischsäure) gibt, wird sie von ihm als Nukleon bezeichnet. Die Phosphorfleischsäure kann aus den entweißten Extrakten der Muskeln als Eisenverbindung „Carniferrin“ ausgefällt werden. Die Phosphorfleischsäure ist nach SIEGFRIED ein Energiestoff der Muskeln, der bei der Arbeit verbraucht wird. Durch ihre Fähigkeit, lösliche Salze mit den alkalischen Erden wie auch eine in Alkalien lösliche Eisenverbindung zu bilden, hat sie ferner die Aufgabe, ein Transportmittel für diese Stoffe im Tierkörper zu sein. Die Phosphorfleischsäure ist jedoch allem Anscheine nach ein Gemenge und keine einheitliche Substanz.

Aus dem LIEBIGSchen Fleischextrakte hat KUTSCHER², außer den schon genannten Stoffen Ignotin und Novain, mehrere andere Stoffe, nämlich das Neosin, $C_6H_{17}NO_2$, welches nach ihm und ACKERMANN ein Homologes des Cholins sein soll, Vitiatin (als das Goldsalz $C_5H_{14}N_6 \cdot 2HCl \cdot 2AuCl_3$), Karnomuskarin, Methylguanidin (auch von GULEWITSCH gefunden), das Oblitin, $C_{18}H_{38}N_2O_6$, welches wahrscheinlich zwei Novaingruppen enthält, was mit einer Annahme KRIMBERGS gut übereinstimmt, und ferner auch Cholin und Neurin isoliert. Kreatosin haben KRIMBERG und L. IZRAILSKY eine von ihnen aus dem Fleischextrakte isolierte Substanz genannt, deren Goldsalz die Zusammensetzung $C_{11}H_{28}N_3O_4Au_2Cl_3$ hatte.

Die stickstofffreien Extraktivstoffe des Muskels sind Inosit, Glykogen, Zucker, Milchsäure, Bernsteinsäure und Azetaldehyd.

Inosit, $C_6H_{12}O_6 + H_2O = C_6H_6(OH)_6 + H_2O$. Dieser, von SCHERER entdeckte Stoff ist kein Kohlehydrat, sondern gehört, wie MAQUENNE³ gezeigt hat, zu den hydroaromatischen Verbindungen und ist ein Hexahydroxybenzol, welches H. WIELAND und R. S. WISHART⁴ durch Reduktion von Hexaoxybenzol dargestellt haben. Aus dem Inosit erhielt jedoch NEUBERG durch Destillation mit Phosphorsäureanhydrid etwas Furfurol, und ferner hat P. MAYER⁵ nach Einführung von Inosit per os beim Kaninchen Gärungsmilchsäure im Harne gefunden. Schon früher war es übrigens bekannt, daß der Inosit in Milchsäuregärung übergehen kann. Die dabei auftretende Milchsäure sollte nach HILGER Fleischmilchsäure, nach VOHL⁶ dagegen Gärungsmilchsäure sein.

Der Inosit ist in Muskeln, Leber, Milz, Leukozyten, Nieren, Nebennieren, Lungen, Gehirn und Hoden, in pathologischem und spurenweise auch in normalem Harne gefunden worden. Im Pflanzenreiche kommt der Inosit sehr verbreitet vor, besonders in unreifen Früchten der grünen Schnittbohne (*Phaseolus vulgaris*), weshalb er auch Phaseomannit genannt worden ist. In dem Pflanzenreiche kommt auch eine, zuerst von POSTERNAK isolierte und dann von WINTERSTEIN⁷ als eine Inositphosphorsäure erkannte, inosit- und phosphorsäurehaltige Substanz vor, deren Mg- und Ca-Verbindung Phytin genannt wurde. Diese Inositphosphorsäure kann sowohl durch ein pflanzliches Enzym „Phytase“ (SUZUKI, YOSHIMURA und TAKAISHI) wie, nach STARKENSTEIN⁸, durch Fermente

¹ Hinsichtlich der Fleischsäure und Phosphorfleischsäure vgl. man die Arbeiten von SIEGFRIED, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894; Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 28 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 21 u. 28; M. MÜLLER ebenda 22; KRÜGER ebenda 22 u. 28; BALKE und IDE ebenda 21 und BALKE ebenda 22; MACLEOD ebenda 28; E. CAVAZZANI, Zentralbl. f. Physiol. 18, 666. ² KUTSCHER, Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußmittel 10, 11; Zentralbl. f. Physiol. 19 u. 21; Zeitschr. f. physiol. Chem. 48, 49, 50, 51, mit ACKERMANN ebenda 56; GULEWITSCH ebenda 47; KRIMBERG ebenda 56, mit L. IZRAILSKY ebenda 88. ³ Bull. soc. chem. (2) 47 u. 48; Compt. Rend. 104. ⁴ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 47. ⁵ NEUBERG, Bioch. Zeitschr. 9; P. MAYER ebenda 9. ⁶ HILGER, Annal. d. Chem. u. Pharm. 160; VOHL, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 9. ⁷ WINTERSTEIN, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 30 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 58; POSTERNAK, Contribution à l'étude chim. de l'assimilation chlorophyllienne, Revue générale botanique Tom. 12 (1900) und Compt. Rend. 137. ⁸ SUZUKI, YOSHIMURA und TAKAISHI, Bull. agric. Univers. Tokyo 7; E. STARKENSTEIN, Bioch. Zeitschr. 30.

der tierischen Gewebe in Phosphorsäure und Inosit gespalten werden. Der Inosit findet sich bei den Pflanzen besonders in den sich entwickelnden Organen (MEILLÈRE), und nach STARKENSTEIN kommt er in den Organen junger Tiere in größerer Menge als in denen älterer Tiere vor. Hiernach könnte es wahrscheinlich sein, daß der Inosit kein Abfallsprodukt des Stoffwechsels, sondern ein für die Entwicklung der Zellen bedeutungsvoller Stoff sei (MEILLÈRE); nach STARKENSTEIN verhält sich aber die Sache anders.

Nach STARKENSTEIN hat der freie Inosit keine Bedeutung und ist nur ein Abfallsprodukt des Stoffwechsels. Von Bedeutung, namentlich für jüngere, wachsende Individuen ist nach ihm nur das Phytin, welches im Darmlumen bakteriell und in den Geweben enzymatisch zersetzt wird und dem Organismus dementsprechend Phosphorsäure und Kalk zuführt, während der Inosit als wertloses Spaltungsprodukt, jedenfalls zu großem Teil, ausgeschieden werden soll. Der freie Inosit im Tierkörper stammt nach STARKENSTEIN von der Inositphosphorsäure her, und in diesem Sinne würde also die Angabe von ROSENBERGER¹, daß im Tierkörper ein Inositogen vorkommt, berechtigt sein. Nach J. NEEDHAM² soll im Tierkörper (Ratten) Inosit auch bei langdauernder inositfreier Kost gebildet werden.

Eigenschaften. Der Inosit, welcher fast ausnahmslos inaktiver Mesoinosit ist, kristallisiert in großen, farblosen, rhomboedrischen Kristallen des monoklinischen Systems oder, in weniger reinem Zustande und wenn nur kleine Mengen kristallisieren, in blumenkohlartig gruppierten feinen Kristallen. Das Kristallwasser entweicht bei 110° C, wie auch beim längeren Liegen der Kristalle an der Luft. Die letzteren verwittern dabei, werden undurchsichtig und milchweiß. Die getrockneten Kristalle schmelzen bei 225° C. Der Inosit löst sich in 7,5 Teilen Wasser von Zimmertemperatur; die Lösung schmeckt süßlich. In starkem Alkohol wie in Äther ist der Inosit unlöslich. Er löst Kupferoxydhydrat in alkalischer Flüssigkeit, reduziert es aber nicht beim Sieden. Der MOORESchen Probe oder der BÖTTGER-ALMENSchen Wismutprobe gegenüber verhält er sich negativ. Mit Bierhefe vergärt er nicht, kann aber in Milchsäure- und Buttersäuregärung übergehen. Von überschüssiger Salpetersäure wird der Inosit zu Rhodizonsäure oxydiert und hierauf beruhen folgende Reaktionen.

Dampft man etwas Inosit mit Salpetersäure auf einem Platinblech zur Trockne ein, versetzt den Rückstand mit Ammoniak und einem Tropfen Chlorkalziumlösung und dampft von neuem vorsichtig zur Trockne ein, so erhält man einen schönen rosaroten Rückstand (Inositprobe von SCHERER). Verdunstet man eine Inositlösung bis fast zur Trockne und befeuchtet den Rückstand mit ein wenig Merkurinitratlösung, so erhält man beim Eintrocknen einen gelblichen Rückstand, welcher bei stärkerem Erhitzen schön rot wird. Die Färbung verschwindet beim Erkalten, kommt jedoch bei gelindem Erwärmen wieder zum Vorschein (GALLOIS', Inositprobe). Andere Inositreaktionen sind von DENIGES³ ausgearbeitet worden.

Die Darstellung des Inosits basiert darauf, daß er nicht von Bleizucker, wohl aber von Bleiessig im Sieden gefällt wird und daß seine konzentrierte Lösung in Wasser durch Zusatz von Alkohol oder jedenfalls von Alkoholäther zur Kristallisation gebracht werden kann. Man vgl. ferner die Arbeiten von MEILLÈRE⁴, J. NEEDHAM und größere Handbücher.

Scyllit ist nach JOH. MÜLLER⁵ ein dem Inosit isomerer Stoff, den man schon längst besonders in Nieren, Leber und Milz der Plagiostomen gefunden hat und der auch im Pflanzenreiche als Cocosit und Quercinit vorkommt. Der Scyllit kristallisiert in glänzenden

¹ G. MEILLÈRE, Journ. d. Chim. et Pharm. (6) 28; STARKENSTEIN, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 5; Bioch. Zeitschr. 30 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 58; FR. ROSENBERGER ebenda 56, 57 u. 58. ² Bioch. Journ. 18. ³ Compt. rend. soc. biol. 62. ⁴ Compt. rend. soc. biol. 60 und Journ. d. Chem. et de Pharm. (6) 24; vgl. auch STARKENSTEIN, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 5 und NEEDHAM, Bioch. Journ. 17. ⁵ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 40.

Prismen, löst sich in Wasser 1:100 bei 18° C, ähnelt sehr dem Inosit in seinen Reaktionen, hat aber einen bedeutend höheren Schmelzpunkt, gegen 360° C. Mytilit ist ein von B. C. JANSSEN¹ in dem Schließmuskel von *Mytilus edulis* gefundener Stoff, welcher nach ihm ein Zyklohexanpentol von der Formel $C_6H_{12}O_5 \cdot 2H_2O$, nach ACKERMANN¹ dagegen ein methyliertes Zyklohexanhexol, $C_6H_{14}O_6 \cdot 2H_2O$, ist. Der Mytilit gibt die SCHERERSche, aber nicht die GALLOISSche Inositreaktion.

Das Glykogen ist ein regelmäßiger Bestandteil des lebenden Muskels, während es in dem toten fehlen kann. Die Menge des Glykogens ist in den verschiedenen Muskeln desselben Tieres eine verschiedene, und dies gilt nach MIGNON nicht nur für gleichnamige Muskeln der beiden Körperhälfte, sondern auch für verschiedene Teile desselben Muskels. Bei Katzen hat BÖHM bis zu 10⁰/₁₀₀ Glykogen in den Muskeln gefunden und er fand eine kleinere Menge davon in den Muskeln der Extremitäten als in denjenigen des Rumpfes. MOSCATI fand in Hundemuskeln von Erwachsenen 4—7⁰/₁₀₀ und SCHÖNDORFF² hat in Hundemuskeln als Maximum 37,2⁰/₁₀₀ Glykogen gefunden. Die Angaben über den Glykogengehalt des Herzens divergieren etwas; wenn man aber das Herz im allgemeinen etwas ärmer an Glykogen als die übrige Muskulatur gefunden hat, dürfte der Unterschied jedenfalls nicht groß sein und durch das leichtere Verschwinden des Glykogens aus dem Herzen sowohl nach dem Tode wie im Hunger und bei starker Arbeit zu erklären sein (BORUTTAU, JENSEN)³. Die Arbeit und die Nahrung üben einen großen Einfluß auf den Glykogengehalt aus. Bei nüchternen Tieren fand BÖHM 1—4⁰/₁₀₀ Glykogen in den Muskeln, nach Aufnahme von Nahrung dagegen 7—10⁰/₁₀₀. Wie schon in dem Vorigen (Kapitel 8) bemerkt wurde, soll bei der Arbeit, beim Hungern oder bei Mangel an Kohlehydraten in der Nahrung das Glykogen früher aus der Leber als aus den Muskeln schwinden.

Der Muskelzucker, welcher höchstens spurenweise in dem lebenden Muskel vorkommt und welcher wahrscheinlich nach dem Tode des Muskels aus dem Muskelglykogen entsteht, ist zum Teil Traubenzucker (PANORMOFF); hauptsächlich besteht er aber nach OSBORNE und ZOBEL⁴ aus Maltose, woneben auch etwas Dextrin vorkommt.

Milchsäuren. Diese Säuren sind schon in einem vorigen Kapitel (3) abgehandelt worden und hier kommen deshalb nur ihr Vorkommen in den Muskeln und ihre Beziehungen zu den chemischen Prozessen in denselben in Betracht.

Gärungsmilchsäure soll nach HEINTZ in sehr kleinen Mengen in den Muskeln vorkommen, aber diese Angabe ist von anderen nicht bestätigt worden. Bei Evertrebraten (Eledone und Holothurien) haben jedoch ACKERMANN und Mitarbeiter sie gefunden. Die d-Milchsäure oder sog. Paramilchsäure ist jedenfalls die in den Muskeln höherer Tiere allein sicher nachgewiesene Milchsäure. Sie ist auch von der allergrößten physiologischen Bedeutung.

Ursprung der Milchsäure. Exakte Untersuchungen über den Gehalt der Muskeln an Milchsäure unter verschiedenen Verhältnissen sind erst nach der grundlegenden Arbeit von W. FLETCHER und F. G. HOPKINS⁵ möglich geworden. Seitdem haben aber mehrere hervorragende Forscher, wie A. V. HILL, O. MEYERHOF u. a. sehr wichtige Arbeiten über das Verhalten dieser Säure in der Ruhe und während der Arbeit der Muskeln veröffentlicht. Über den Ursprung und die Art der Entstehung der Milchsäure im Muskel haben aber besonders G. EMBDEN mit seinen Mitarbeitern, J. LAQUER, H. LANGE und vielen anderen⁶, sehr wichtige

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 85; ACKERMANN, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 54.

² MIGNON, Journ. de physiol. et de pathol. 10; BÖHM, PFLÜGERS Arch. 23, 44; SCHÖNDORFF ebenda 90; MOSCATI, HOFMEISTERS Beiträge 10. ³ BORUTTAU, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18; JENSEN ebenda 35. ⁴ PANORMOFF, Zeitschr. f. physiol. Chem. 17; OSBORNE und ZOBEL, Journ. of Physiol. 29. ⁵ Journ. of Physiol. 35. ⁶ Da der Umfang des Lehrbuches nicht die Aufzählung sämtlicher hierher gehörenden Arbeiten und deren Verfasser gestattet, wird bezüglich derselben auf Zeitschr. f. physiol. Chem. 93, 98, 113, 118, 120, 124, 125, 130, 134, 136—138, 140 u. 141 wie auf Bioch. Zeitschr. 45 u. 129 und klin. Wochenschr. 3, Nr. 4 u. 31 hingewiesen.

Untersuchungen ausgeführt. Diese Untersuchungen haben gezeigt, daß in dem Muskelpreßsaft des Hundes eine reichliche Milchsäurebildung ohne einen entsprechenden Verbrauch von Glykogen oder Glukose stattfinden kann, und daß Zusatz von diesen Kohlehydraten zu dem Preßsaft von Warmblütermuskeln die Milchsäurebildung nicht steigert. Dies machte das Vorkommen einer besonderen Muttersubstanz der Milchsäure im Muskel sehr wahrscheinlich, und es zeigte sich ferner, daß diese, Laktazidogen genannte, Muttersubstanz in dem Muskelsaft enzymatisch unter Abgabe von Milchsäure und Phosphorsäure (unter Umständen aber nicht immer in äquivalenten Mengen) zerlegt wird. In ähnlicher Weise zerfällt auch dem Muskelpreßsaft zugesetzte Gärungshexosediphosphorsäure, und dies führte zu der Annahme, daß auch das Laktazidogen eine Kohlehydratphosphorsäure sei. Es gelang in der Tat auch, das Osazon des Laktazidogens darzustellen und die Identität desselben mit dem Osazon der Gärungshexosediphosphorsäure zu zeigen. Neuerlich ist es auch EMBDEN¹ mit M. ZIMMERMANN gelungen, die Identität des Laktazidogens mit der Gärungshexosediphosphorsäure zu beweisen.

Gärung und Milchsäurebildung. Es besteht also große Ähnlichkeit zwischen der Vergärung des Zuckers durch Hefe und der Milchsäurebildung im Muskel. In beiden Fällen tritt nämlich als Zwischenstufe bei dem Kohlehydratabbau eine Hexosediphosphorsäure auf, bei deren Entstehung ein Aktivator, ein Coenzym, welches nach MEYERHOF² dasselbe in Hefe und Muskeln zu sein scheint, beteiligt ist. Im Muskel zerfällt das Laktazidogen enzymatisch unter Abgabe von Milchsäure und Phosphorsäure, und es kann in ihm wieder synthetisch regeneriert werden. Dieser Wiederaufbau des Laktazidogens wird als Assimilation und der Abbau als Dissimilation bezeichnet.

Durch Bestimmung einerseits von der im ganz frischen Muskelbrei vorhandenen und anderseits der nach Digestion des Muskelbreies bei passender Temperatur unter geeigneten Verhältnissen, nach der Spaltung des Laktazidogens, vorhandenen Phosphorsäure konnte die Menge der Laktazidogenphosphorsäure als Differenz ermittelt werden. In dieser Weise wurden in Muskeln ruhender Kaninchen 0,22—0,35% und in denen ruhender Hunde etwas weniger, nämlich 0,14—0,21% Laktazidogenphosphorsäure — auf die frische Substanz berechnet — gefunden³. Außer der Laktazidogenphosphorsäure enthalten die Muskeln auch andere organische Phosphorsäure, und sämtliche organische Phosphorsäureverbindungen mit Ausnahme des Laktazidogens werden als „Restphosphorsäure“ bezeichnet. Diese letztere kann man als eine Reservesubstanz für den Phosphorsäureanteil des Laktazidogens betrachten.

Verschiedene Muskeln haben einen verschiedenen Gehalt an Laktazidogen und Restphosphorsäure, was in naher Beziehung zu ihrer verschiedenen Arbeitsweise steht. Untersuchungen an roten und weißen Muskeln von Kaninchen, wie auch Bestimmungen des Laktazidogen- und Restphosphorsäuregehaltes in Muskeln von Hühnern, Tauben und Kröten führten nämlich zu dem Ergebnis, daß die rasch arbeitenden, aber auch schnell ermüdenden Muskeln einen höheren Gehalt an Laktazidogen und einen niedrigeren an Restphosphorsäure als die langsam sich kontrahierenden, aber zu einer mehr andauernden Arbeit befähigten haben. Umgekehrt haben die letzteren einen niedrigeren Gehalt an Laktazidogen und einen höheren an Restphosphorsäure.

Bei Fröschen ist der Laktazidogengehalt von der Außentemperatur und der dadurch bedingten ungleichen Lebhaftigkeit der Tiere abhängig. So gelingt es, den niederen Laktazidogengehalt der trägen Winterfrösche durch Verbringen von denselben in hohe Außentemperatur zum starken Anstieg zu bringen, und dieser Anstieg ist mit einer Abnahme der

¹ Klin. Wochenschr. 3, Nr. 31 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 141. ² Ebenda 101 u. 102 und PFLÜGERS Arch. 170 u. 175. ³ G. EMBDEN, E. SCHMITZ und P. MEINCKE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 113.

organischen „Restphosphorsäure“ verbunden. Umgekehrt gelingt es, bei Spätsommerfröhen mit hohem Laktazidogengehalt durch Herabminderung der Außentemperatur ein starkes Absinken des Laktazidogengehaltes zu bewirken.

In dem Preßsaft von Karpfenmuskeln wird nur äußerst wenig Milchsäure und Phosphorsäure gebildet, während Hexosephosphorsäure von solchem Saft zerlegt wird, was darauf hindeutet, daß dieser Saft allerdings enzymatisch wirkt, aber nur wenig Laktazidogen enthält. Ähnlich verhält sich der Saft von glatten Muskeln (Uterus), der fast kein Laktazidogen enthält, aber auf Hexosephosphorsäure wirkt.

Ionenwirkungen. Wie oben erwähnt, findet im Muskel sowohl ein Abbau wie ein synthetischer Wiederaufbau des Laktazidogens statt. Durch Bestimmung der zu-, resp. abnehmenden Menge des einen Komponenten, nämlich der anorganischen Phosphorsäure, haben EMBDEN und Mitarbeiter¹ den Verlauf dieses reversiblen, enzymatischen Prozesses verfolgen und die Wirkung verschiedener Ionen auf denselben studieren können. Es hat sich hierbei gezeigt, daß gewisse Ionen die Laktazidogenspaltung beschleunigen, während andere dieselbe verlangsamen oder sogar in eine kräftige Synthese umkehren. Unter den erstgenannten sind besonders zu nennen die Anionen Jod und Chlor und das Kation Magnesium. Unter den Ionen der zweiten Gruppe sind als die am kräftigsten die Synthese befördernden zu nennen: Fluor, Kalzium und unter den organischen Ionen Oxalsäure und d,l-Milchsäure². Der stärkste Antagonist des Kalziums ist unter den (als Chloriden) untersuchten Kationen das Magnesium. Mit CL. HAYMANN³ hat EMBDEN ferner gezeigt, daß diese Beeinflussung des Laktazidogenstoffwechsels durch bestimmte Ionen nicht an die Struktur gebunden ist, sondern ebensogut im Preßsaft sich geltend macht, ein Beweis dafür, daß sehr kleine Mengen verschiedener Ionen die Gleichgewichtslage einer reversiblen Enzymreaktion beeinflussen können. Da die Ionen entsprechend ihrer Stellung in der lyotropen Reihe wirksam sind (EMBDEN und LEHNARTZ, LANGE), indem Ionen mit quellungsbeschleunigender Wirkung zu einer Beschleunigung der Laktazidogenspaltung, die mit quellungshemmender Wirkung zu einer Hemmung der Spaltung, bzw. zu einer Synthese des Laktazidogens führen, hat man geglaubt, dies in Beziehung zu dem kolloiden Zustande des laktazidogenspaltenden Enzymes oder dessen kolloiden Begleitstoffen bringen zu können.

Glykogen und Glukose als Milchsäurebildner. In dem Preßsaft von Warmblütermuskeln wird die Milchsäurebildung nicht durch Zusatz von Glykogen oder Zucker vermehrt. In dem Muskelbrei von Kaltblütern kann dagegen, wie MEYERHOF⁴ und LAQUER⁵ fanden, die Milchsäurebildung durch von außen zugesetzte Kohlehydrate bei Gegenwart von Phosphatlösung gesteigert werden. Hierbei, wie in anderen Untersuchungen, zeigte das Glykogen ein stärkeres Milchsäurebildungsvermögen als Zucker und die zahlreichen von LAQUER und PAUL MEYER⁶ untersuchten Kohlehydrate. Das Glykogen konnte sogar Milchsäure bilden unter Versuchsbedingungen, die bei der Glukose und anderen Zuckern eine Milchsäurebildung nicht möglich machten. Dies führte zu der Annahme, daß beim Abbau des Glykogens ein mehr reaktionsfähiges Kohlehydrat entsteht, welches nicht mit der Glukose identisch ist. LAQUER⁷ hat deshalb mit K. GABRIEL ähnliche Versuche mit α -, β - und gewöhnlicher α , β -Glukose angestellt. Sie fanden dabei, daß Glykogen der kräftigste Milchsäurebildner war und daß α -Glukose als ein wesentlich kräftigerer Milchsäurebildner als die β -Glukose sich erwies, während eine Lösung von α , β -Glukose in der Mitte stand. Sie halten es deshalb für sehr möglich, daß beim Abbau des Glykogens im Muskel zunächst α -Glukose entsteht, und sie nehmen an, daß die α -Glukose die, oder eine der Reaktionsformen der Kohlehydrate ist.

¹ Mit H. LANGE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 130 u. 137; mit E. LEHNARTZ ebenda 134.

² H. DEUTICKE ebenda 141. Weiteres über Laktazidogen und Ionenwirkungen findet man in mehreren Aufsätzen von der EMBDENSCHEN Schule ebenda 141. ³ Ebenda 137. ⁴ PFLÜGERS Arch. 188. ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 116, 122. ⁶ Ebenda 124. ⁷ Ebenda 138.

Die Frage, inwieweit es auch andere Milchsäurebildner als Glykogen und Laktazidogen im Muskel gibt, ist noch nicht entschieden. In Untersuchungen an Fröschen hat aber LAQUER gefunden, daß die Milchsäurebildung bisweilen so große Werte erreichen kann, daß man außer dem Laktazidogen und dem Glykogen auch andere Kohlehydrate als Quelle der Milchsäure annehmen muß.

Der Gehalt des ruhenden Muskels an Milchsäure ist sehr klein, etwa 0,1 bis 0,2⁰/₁₀₀ im Froschmuskel. In arbeitenden und starren Muskeln ist er bedeutend größer und beträgt nach den meisten Angaben bei verschiedenen Tierarten und in verschiedenen starren Muskeln etwa 3–6⁰/₁₀₀. Diese Zahlen repräsentieren jedoch nicht die Menge Säure, die produziert werden kann, denn die Menge der bei der Wärmestarre gebildeten Milchsäure kann nach LAQUER¹ bei Gegenwart von Natriumbikarbonat, welches ein zu hohes Ansteigen der H-Ionenkonzentration verhindert, bis zu 8⁰/₁₀₀ steigen. In einer Pufferlösung von Na₂HPO₄ (= 1,4⁰/₁₀₀ H₃PO₄) als Suspensionsflüssigkeit lieferte der zerkleinerte Froschmuskel bei 30–45⁰ C in 2–3 Stunden 8–14⁰/₁₀₀, bei Versuchen ohne Kohlehydratzusatz, und mit Kohlehydratzusatz sogar 17⁰/₁₀₀ Milchsäure.

Die Beziehung der Milchsäure zu der Arbeit und der Starre soll in dem Folgenden besprochen werden.

Zu den stickstofffreien Extraktivstoffen gehören auch Bernsteinsäure, nach EINBECK² 0,07–0,1⁰/₁₀₀ in frischem Rindfleisch und Fumarsäure 0,028⁰/₁₀₀ (EINBECK). J. HIRSCH³ und dann auch W. STÖLTZNER⁴ haben ferner Azetaldehyd als Zwischenstufe bei dem Kohlehydratabbau im Muskel nachgewiesen.

Fett fehlt nie in den Muskeln. In dem intermuskulären Bindegewebe kommt stets etwas Fett vor; aber auch die Muskelfaser selbst soll Fett enthalten. Der Gehalt der eigentlichen Muskelsubstanz an Fett ist stets gering, gewöhnlichfalls beträgt er gegen 10⁰/₁₀₀ oder etwas darüber. Einen bedeutenden Fettgehalt der Muskelfasern findet man dagegen bei der Fettdegeneration. Ein Teil des Muskelfettes läßt sich leicht, ein anderer nur schwer extrahieren. Der letztere Teil, welcher, wie man annimmt, in der kontraktile Substanz selbst verteilt ist und reicher an freien Fettsäuren sein soll, steht nach ZUNTZ und BOGDANOW⁵ in naher Beziehung zur Tätigkeit der Muskeln, indem er nämlich bei der Arbeit verbraucht werden soll. Lezithin ist ein regelmäßiger Bestandteil des Muskels, und es ist sehr wohl möglich, daß das schwer extrahierbare, an Fettsäuren reichere Fett zum Teil von einer Zersetzung des Lezithins und der Phosphatide überhaupt herrührt. Wie ERLANDSEN gezeigt hat, kommen nämlich in den Muskeln Phosphatide verschiedener Art vor, und zwar in verschiedener Menge in verschiedenen Muskeln. So ist nach ihm beim Ochsen das Herz reicher an Phosphatiden als die Muskeln des Oberschenkels, und nach RUBOW⁶ ist beim Hunde das Herz reicher an solchen als die quergestreiften Muskeln. Lezithin und ein Diaminophosphatid fand ERLANDSEN sowohl im Herzen wie in den Schenkelmuskeln, während das im Herzen verhältnismäßig reichlich vorkommende umstrittene Monoaminodiphosphatid Cuorin in den Schenkelmuskeln höchstens spurenweise vorkam. Untersuchungen über die Verteilung des anorganischen und organischen Phosphors in quergestreiften und glatten Muskeln hat COSTANTINO⁷ ausgeführt.

Cholesterin kommt ebenfalls in den Muskeln vor. Nach EMBDEN und H. LAWACZEK⁸ sollen die leichter ermüdbaren weißen Muskeln beim Kaninchen und Hahn einen niedrigeren Cholesteringehalt (0,4–0,6⁰/₁₀₀ in Biceps femoris beim Kaninchen) als die schwerer ermüdbaren, roten Muskeln (Semitendinosus 0,7–1⁰/₁₀₀ beim Kaninchen und das Herz 1,2–1,6⁰/₁₀₀) haben. Ähnliche

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 93 u. 116. ² Ebenda 87 u. 90. ³ Bioch. Zeitschr. 117 u. 134. ⁴ Ebenda 142. ⁵ Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1897. ⁶ ERLANDSEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 51; RUBOW, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 52. ⁷ Bioch. Zeitschr. 43 und MALYS Jahresb. 46. ⁸ Zeitschr. f. physiol. Chem. 125.

Verhältnisse gelten auch für Frösche und Kröten, und je größer die Dauerleistungsfähigkeit eines Muskels ist, um so größer ist auch sein Gehalt an Cholesterin, Restphosphorsäure und Sarkoplasma.

Die Mineralstoffe des Muskels. Die bei der Verbrennung von Muskeln zurückbleibende Asche, deren Menge etwa 10–15‰ auf den feuchten Muskel berechnet beträgt, reagiert sauer. In größter Menge findet man in ihr Kalium, dessen Vorkommen nach MACALLUM¹ auf die dunklen Querbänder beschränkt ist, und Phosphorsäure. Danach kommen Natrium und Magnesium und endlich Kalzium, Chlor und Eisenoxyd. Sulfate finden sich meistens nur spurenweise präformiert in dem Muskel, entstehen aber bei dem Einäschern aus dem Muskeleiweiß und kommen deshalb in reichlicherer Menge in der Asche vor. Von Kalium und Phosphorsäure enthält der Muskel so reichliche Mengen, daß das Kaliumphosphat unbedingt das im Muskel vorherrschende Salz zu sein scheint. Von Chlor finden sich nur kleine Mengen, die wenigstens zum Teil von einer Verunreinigung mit Blut oder Lymphe herzuleiten sind. Der Gehalt an Magnesium ist in der Regel bedeutend größer als der an Kalzium. Eisen kommt nur in geringer Menge vor. Das Wasser des Muskels kommt teils als freies und teils als Quellungswasser der Kolloide vor. Nach den Untersuchungen von JENSEN und FISCHER² ist es nur ein kleiner, wenige Prozente betragender Teil des gesamten Wassers, welcher im Zustande festerer Bindung sich vorfindet.

Die Bedeutung der verschiedenen Mineralstoffe, näher bestimmt ihrer Ionen, für die Funktion des Muskels ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen, und in dem Vorigen ist die Wirkung einiger Ionen auf die Spaltung, bzw. den Aufbau des Laktazidogens besprochen worden. Im Zusammenhang mit der Frage von der Muskelarbeit, bzw. der Muskelkontraktion, werden wir zu der Frage von der Ionenwirkung zurückkommen. Hier mag nur daran erinnert werden, daß für das normale Funktionieren des Muskels eine Zusammenwirkung verschiedener Ionen ein notwendiges Bedingnis ist. Dementsprechend gelingt es auch, wie allgemein bekannt, mittelst einer mit Sauerstoff gesättigten Durchleitungsflüssigkeit von passender Zusammensetzung, wie z. B. der RINGERSCHEN Lösung, den Muskel (das Herz) lange Zeit in geregelter Tätigkeit zu erhalten. Diese Lösung enthält in 1 Liter 6,5–9,5 g NaCl (je nachdem man mit Kaltblüter- oder Warmblüterorganen zu tun hat), 0,2 g KCl, 0,2 g CaCl₂ und 0,19 g NaHCO₃.

Die Gase des Muskels bestehen aus größeren Mengen Kohlensäure nebst Spuren von Stickstoff.

Über die Permeabilität der Muskeln für verschiedene Stoffe liegen umfassende Untersuchungen von OVERTON³ vor. Die verschiedenen Hüllen des Muskels, das Sarkolemma und Perimysium internum, setzen der Diffusion der meisten gelösten Kristalloidverbindungen keinen größeren Widerstand entgegen, während man dagegen die Muskelfasern (exklusive des Sarkolemmas) für die Mehrzahl der anorganischen Verbindungen und für viele organische Verbindungen ganz oder beinahe undurchlässig gefunden hat. Maßgebend für die Permeabilität ist also die Grenzschicht des Muskelprotoplasmas.

Das Verhalten der zahlreichen von OVERTON untersuchten Stoffe kann hier nicht wiedergegeben werden. Als allgemeine Regel ergab sich folgendes. Alle Verbindungen, die, neben einer merklichen Löslichkeit in Wasser, sich in Äthyläther, in den höheren Alkoholen, in Olivenöl und in ähnlichen organischen Lösungsmitteln leicht lösen oder wenigstens in den zuletzt genannten Lösungsmitteln nicht viel schwerer löslich sind als in Wasser, dringen äußerst leicht in die lebenden Muskelfasern ein. Je mehr aber das Teilungsverhältnis einer Verbindung zwischen Wasser einerseits und einem der genannten Lösungsmitteln andererseits zugunsten

¹ Journ. of Physiol. 32. ² Bioch. Zeitschr. 20. ³ PFLÜGERS Arch. 92. Vgl. auch HÖBER ebenda 106 und HAMBURGER, Osmotischer Druck und Ionenlehre 3.

des Wassers sich verschiebt, um so langsamer geschieht das Eindringen der Verbindung in die Muskelfasern.

Für Sauerstoff, Kohlensäure und Ammoniak sind die lebenden Muskelfasern leicht durchdringlich, während sie z. B. für Hexosen und Disaccharide nicht merklich durchlässig sind. Sehr bemerkenswert ist es übrigens, daß ein großer Teil jener Verbindungen, die im normalen Stoffwechsel der Pflanzen und Tiere stark beteiligt sind, zu jenen Stoffen gehört, für welche die Muskelfasern (und auch andere Zellen) fast oder ganz undurchlässig sind. Hierzu ist jedoch zu bemerken, daß die Permeabilität einer Zelle oder eines Muskels nicht eine, ein für allemal gegebene Größe ist, sondern unter verschiedenen Verhältnissen, wie z. B. während der Ruhe und in der Tätigkeit eine verschiedene ist, weshalb auch die Schlüsse nur mit großer Vorsicht zu ziehen sind. Die Permeabilität ändert sich auch wesentlich und in verschiedener Richtung durch das Absterben, durch Mangel an Sauerstoff, durch Eintragen in eine isotonische Rohrzuckerlösung, durch Einwirkung eines Übermaßes von Kaliumionen, durch Einwirkung von Adrenalin, Narkotika und besonderen Muskelgiften.

Die Totenstarre. Wird ein Muskel dem Einflusse des zirkulierenden, sauerstoffhaltigen Blutes entzogen, wie nach dem Tode des Tieres oder nach Unterbindung der Aorta oder der Muskelarterien (STENSONScher Versuch), so fällt er rascher oder langsamer der Totenstarre anheim. Die unter diesen Verhältnissen auftretende gewöhnliche Starre hat man die spontane, aber auch die fermentative Starre genannt, weil man ihre Ursache wenigstens zum Teil in Enzymwirkungen hat sehen wollen. Ein Muskel kann aber auch in anderer Weise starr werden. So tritt die Starre momentan ein beim Erwärmen des Muskels auf 40° bei Fröschen, auf 48–50° bei Säugetieren und auf 53° C bei Vögeln. Destilliertes Wasser kann auch den Muskel starr machen (Wasserstarre). Säuren, selbst sehr schwache wie Kohlensäure, können rasch die Starre hervorrufen (Säurestarre) oder das Auftreten derselben beschleunigen. Das Auftreten einer Starre bewirken auch eine Menge chemisch differenter Substanzen wie Chloroform, Äther, Alkohol, ätherische Öle, Koffein und mehrere Alkaloide.

Bei dem Übergange des Muskels in Totenstarre wird er kürzer und dicker, fester, trübe, undurchsichtig und weniger dehnbar. Der saure Anteil der amphoterer Reaktion wird stärker, ein Verhalten, welches von der Milchsäurebildung herrührt. Diese Milchsäure wird zu mehr oder weniger großem Teil von dem im Muskel disponiblen Alkali gebunden, ein Teil des Diphosphates geht in Monophosphat über und es wird außerdem Kohlensäure aus dem Bikarbonate freigemacht. Die stärker saure Reaktion wird also unzweifelhaft wenigstens zum Teil durch Monophosphat und Kohlensäure bedingt. Bis zu welchem Grade daneben auch freie Milchsäure vorkommt, ist noch eine strittige Frage; sicher ist es aber, daß die Milchsäurebildung eine besonders große Bedeutung für das Auftreten der Starre hat.

Als das wesentlichste Moment für die Entstehung der physiologischen Muskelstarre betrachtete man früher allgemein eine Gerinnung des Muskelinhaltes unter Myosinbildung im Sinne KÜHNES; aber diese Ansicht dürfte man wohl nunmehr allgemein verlassen haben. Wenn aber die ultramikroskopischen Granula (vgl. S. 442), die man bisher allerdings nur in dem sauren Saft totet Muskeln gefunden hat, auch im lebenden Muskel vorkommen und besonders leicht bei Gegenwart von Säure agglutinieren, was man als mit einer Myosingerinnung gleichbedeutend gesetzt hat, kann man nicht ohne weiteres die Annahme zurückweisen, daß bei der Starre ein Myosingerinnungsel entsteht oder — vorsichtiger gesagt — daß der starre Muskel ein solches enthält. Aber selbst wenn dies der Fall sein würde, kann es nicht das Wesentliche des Starrwerdens sein. Da man gute Gründe für die Annahme hat, daß die Muskelkontraktion und die physiologische

Starre wesensähnliche Prozesse sind, und da die Starre durch künstliche Blutzirkulation oder durch Einwirkung von Salzlösungen, namentlich von solchen, welche kleine Mengen NaHCO_3 enthalten, aufgehoben werden kann, würde eine solche Gerinnungsbildung, abgesehen von anderen Einwänden, die man gegen einen solchen Erklärungsversuch machen könnte, nicht das Wesen der Starre erklären können. Die beste Erklärung gibt die kolloidchemische Quellungstheorie.

Die Säurequellungstheorie der Totenstarre. Nach den Untersuchungen von MEIGS¹ und von O. v. FÜRTH und LENK² ist das Wesentlichste eine durch die Milchsäure hervorgerufene Wasseraufnahme und Quellung der anisotropen Substanz. Die letztere soll dabei in der Längenrichtung verkürzt, in der Querrichtung dagegen breiter werden und dadurch eine Totalverkürzung hervorrufen. Über die Art der hierbei stattfindenden Wasserverschiebung divergieren allerdings die Ansichten, indem MC DOUGALL³ einen Übertritt von Wasser aus dem Sarkoplasma, v. FÜRTH dagegen eine Wasserverschiebung innerhalb der kontraktile Elemente annimmt.

Diese Theorie steht in guter Übereinstimmung mit unserer Kenntnis von der äußerst starken Quellungsfähigkeit der Kolloide, auch der Muskelkolloide, bei Gegenwart von sogar sehr kleinen Säuremengen, und sie läßt sich gut vereinbaren mit der oben erwähnten Tatsache, daß die Starre durch künstliche Blutzirkulation wie durch Einwirkung von Salzlösungen, namentlich solchen die Bikarbonat enthalten, aufgehoben werden kann. Sie stimmt auch gut mit der alten Erfahrung, daß die Muskelarbeit, die ebenfalls mit einer Säurebildung verbunden ist, das Auftreten der Starre begünstigt. Die Milchsäurebildung scheint zweifelsohne das wichtigste ursächliche Moment bei der Entstehung der Totenstarre zu sein; man hat aber auch die Osmose und andere Verhältnisse zur Erklärung derselben angeführt.

H. WINTERSTEIN⁴ betrachtet allerdings die Milchsäurebildung als Ursache der Starre und er hat gezeigt, daß die Starre ausbleibt, wenn die Milchsäure aus dem Muskel, z. B. in Ringerlösung, hinüberdiffundieren kann. Er hat aber auch versucht, durch feine Zerkleinerung der Muskeln die kolloidalen und osmotischen Erscheinungen gesondert zu studieren, und er ist dabei zu der Ansicht gelangt, daß die Wasseraufnahme in saurer Lösung zum Teil kolloidaler und zum Teil osmotischer Natur ist.

Nach L. WACKER⁵ spielt ebenfalls die Osmose eine Rolle bei der Starre, indem aus dem Glykogenmoleküle eine größere Anzahl Moleküle von kristalloider Natur entstehen, die den osmotischen Druck in den Muskelfasern erhöhen und dadurch eine vermehrte Wasseraufnahme bedingen. Als einen Nebenvorgang betrachtet er die Abscheidung der Eiweißkomponente aus den Alkalieiwweißverbindungen des Muskels. Die wesentlichste Ursache der Starre liegt aber nach ihm in dem Drucke, welcher durch die, infolge der Milchsäurebildung reichlich freigemachte Kohlensäure verursacht wird.

Lösung der Starre. Nach der Ansicht von v. FÜRTH und LENK kommt es durch die weiteren postmortalen Veränderungen, namentlich durch weitere Säureanhäufung, allmählich zu einer fortschreitenden Gerinnung oder Fällung von Eiweißkörpern. Bei dieser Gerinnung nimmt nach ihnen das Wasserbindungsvermögen des kolloidalen Systemes ab, es wird Wasser abgegeben, es findet eine Entquellung statt und diese kommt in der sog. Lösung der Starre zum Vorschein. Diese Ansicht ist jedoch nicht allgemein akzeptiert worden, indem andere die Lösung der Starre nicht als eine Entquellung, sondern eher als eine Zerquellung,

¹ Amer. Journ. of Physiol. 24 u. 26. ² Bioch. Zeitschr. 33 und Wien. klin. Wochenschr. 24 (1911); siehe auch O. FÜRTH in OPPENHEIMERS Handb. d. Bioch. 2. Aufl., 4. ³ Journ. of Anat. and Physiol. 31 u. 32. ⁴ PFLÜGERS Arch. 191 und Bioch. Zeitschr. 75. ⁵ Ebenda 75, 79, 107 u. 113 u. PFLÜGERS Arch. 165.

das heißt, eine Schädigung der die Quellungswirkung bedingenden Struktur durch die Milchsäure, betrachten. Nach WINTERSTEIN soll eine spontane Entquellung beim Lösen der Starre nicht vorkommen und die nachträgliche Wasserabgabe soll osmotischer und nicht kolloidaler Natur sein. Nach WACKER findet bei der Lösung der Starre ein langsames Entweichen der Kohlensäure statt.

Die Wärmerstarre. Die Annahme liegt nahe zur Hand, daß diese Form der Starre nichts anderes als eine durch die Gerinnung gewisser Eiweißstoffe bei ihren respektiven Koagulationstemperaturen bedingte Koagulationsstarre sei. Demgemäß sollte ihr Auftreten bei einer niedrigeren Temperatur bei Kalt-, als bei Warmblütern daher rühren, daß das bei 30–40° C koagulierende lösliche Myogenfibrin bei jenen präformiert im Muskel vorkommt, während bei Warmblütern die gerinnende Substanz das erst bei höherer Temperatur gerinnende Muskulin (Myosin, v. FÜRTH) ist. Nach INAGAKI¹ entsprechen jedoch (bei Froschmuskeln) die beim Erhitzen eines Muskels auftretenden verschiedenen Kontraktionsstadien nicht denjenigen Eiweißgerinnungen, welche man beim Erwärmen des Muskelsaftes erhält, wobei indessen zu bemerken ist, daß auch beim Erhitzen eines Muskels eine Milchsäurebildung stattfindet, welche einem genauen Vergleiche der Gerinnung der Eiweißstoffe innerhalb des Muskels und außerhalb desselben hinderlich ist. Auch andere Forscher wie MEIGS² und VERNON³ haben keine besondere Übereinstimmung zwischen den Verkürzungsstadien und den Eiweißgerinnungen im Muskel konstatieren können. Nach v. FÜRTH⁴ handelt es sich auch hier in erster Linie um eine Milchsäurebildung, die zu einer Starre führt. Schon unterhalb 40° C kommt es nämlich zu einer explosiven Milchsäurebildung, die einen Kontraktionsvorgang auslöst, der zunächst reversibel ist, der aber bei Steigerung der Temperatur über die Koagulationstemperatur der Muskeleiweißkörper die Kontraktion irreversibel macht. Auch in diesem Falle kann man sich vorstellen, daß die Milchsäureanhäufung eine Säurequellung bewirkt oder eine Formveränderung der kontraktile Elemente auf dem Wege des osmotischen Druckes oder der Oberflächenspannung auslöst, die dann durch Gerinnung der Eiweißkörper fixiert wird.

Die durch verschiedene, chemisch wirkende Stoffe bewirkte chemische Starre wird wohl nunmehr ebenfalls recht allgemein als eine durch Säurewirkung hervorgerufene Quellungsstarre betrachtet, die in gewissen Fällen durch die eiweiß-fällende Wirkung des angewandten Giftes fixiert wird. Für einige Gifte, wie z. B. Koffein, Veratrin, Chinin u. a., ist in der Tat die Fähigkeit einer explosiven Milchsäurebildung bewiesen, während dagegen für andere, wie z. B. das Chloroform, eine direkte Einwirkung auf die kontraktile Substanz nicht ausgeschlossen ist. Auf die Frage von der Wirkungsart der verschiedenen chemisch wirkenden Stoffe kann hier nicht weiter eingegangen werden.

Der Stoffwechsel im ruhenden und arbeitenden Muskel. Von PFLÜGER und COLASANTI, ZUNTZ und RÖHRIG⁵ u. a. ist es dargetan worden, daß der Stoffwechsel im Muskel von dem Nervensysteme reguliert wird. Selbst in der Ruhe im gewöhnlichen Sinne, wenn also keine mechanische Arbeit geleistet wird, befindet sich der Muskel in einem Zustande, welcher von ZUNTZ und RÖHRIG als „chemischer Tonus“ bezeichnet wurde. Dieser Tonus scheint ein Reflextonus zu sein, und dementsprechend kann er durch Aufheben der Verbindung zwischen den Muskeln und den nervösen Zentralorganen, durch Durchschneiden des Rückenmarkes und der Muskelnerven herabgesetzt werden. Die Möglichkeit, durch verschiedene Eingriffe den chemischen Tonus des Muskels herabsetzen zu können, liefert ein nicht unwichtiges Hilfsmittel zur Entscheidung der Frage, welchen

¹ Zeitschr. f. Biol. 48. ² Amer. Journ. of Physiol. 24; siehe auch Journ. of Physiol. 39 u. 24. ³ Ebenda 24. ⁴ Ergebn. d. Physiol. 17 und OPPENHEIMERS Handb. d. Bioch. 2. Aufl., 4. ⁵ PFLÜGERS Arch. 4, 12, 14, 16, 18; RÖHRIG ebenda 4; vgl. auch ZUNTZ ebenda 12.

Umfanges und welcher Art die in dem Muskel in der Ruhe in gewöhnlichem Sinne verlaufenden chemischen Prozesse sind. Behufs einer vergleichenden chemischen Untersuchung der in dem arbeitenden und dem ruhenden Muskel verlaufenden Prozesse hat man sonst in verschiedener Weise verfahren. Man hat nämlich teils ausgeschnittene, gleichnamige, arbeitende und ruhende Muskeln, teils das arterielle und venöse Muskelblut in der Ruhe und bei der Arbeit verglichen, und endlich hat man auch den Gesamtstoffwechsel, d. h. die Einnahmen und Ausgaben des Organismus in diesen zwei verschiedenen Zuständen untersucht.

Unter den nach diesen verschiedenen Methoden erhaltenen Resultaten mögen hier folgende erwähnt werden.

Während der Arbeit ist der Stoffwechsel und damit auch der Gaswechsel im Muskel gesteigert. Der Tierorganismus nimmt während der Arbeit bedeutend mehr Sauerstoff als in der Ruhe auf und scheidet auch bedeutend mehr Kohlensäure aus. Die Menge Sauerstoff, welche als Kohlensäure den Körper verläßt, ist während der Arbeit regelmäßig größer als die in derselben Zeit aufgenommene Sauerstoffmenge, und das venöse Muskelblut ist während der Arbeit reicher an Kohlensäure als in der Ruhe. Der arbeitende Muskel kann also eine Kohlensäuremenge abgeben, welche der gleichzeitig aufgenommenen Sauerstoffmenge nicht entspricht, sondern größer ist, und dies hat man dahin gedeutet, daß bei der Muskelarbeit nicht Oxydationsprozesse allein, sondern auch Spaltungsprozesse verlaufen. Einen mehr direkten Beweis für die Bedeutung der von Oxydationen unabhängigen Spaltungsprozesse für die Muskelarbeit sah man darin, daß, wie L. HERMANN als erster zeigte, ausgeschnittene, blutleere, sauerstofffreie Muskeln einige Zeit in einer sauerstofffreien Atmosphäre arbeiten können und dabei auch Kohlensäure abgeben. In welchem Umfange diese Kohlensäure von den Spaltungsprozessen oder von einer Kohlensäureaustreibung aus Alkalikarbonat durch die bei der Arbeit produzierte Milchsäure (siehe unten) herrührt, muß jedoch weiter untersucht werden¹.

Daß der Muskel anoxybiotisch arbeiten kann, ist nunmehr auch allgemein anerkannt, und die neueren Untersuchungen über die Wärmebildung bei der Kontraktion² zeigen, daß die letztere unabhängig davon ist, ob eine Oxydation möglich ist oder nicht. Für das Zustandekommen der Kontraktion scheint also die Gegenwart von Sauerstoff nicht notwendig zu sein, während der Sauerstoff dagegen für den Erholungsvorgang von großer Bedeutung zu sein scheint.

Während der Muskelruhe in gewöhnlichem Sinne findet ein Glykogenverbrauch statt. Dies geht daraus hervor, daß die Menge des Glykogens vermehrt und dementsprechend der Glykogenverbrauch herabgesetzt ist in solchen Muskeln, deren chemischer Tonus infolge Nervendurchschneidung oder in anderer Weise herabgesetzt worden ist. Bei der Arbeit ist dieser Glykogenverbrauch gesteigert, und durch zahlreiche Untersuchungen ist die Tatsache sicher festgestellt worden, daß die Menge des Glykogens in den Muskeln bei der Arbeit rasch und stark abnimmt. Bei der Arbeit wird auch Zucker aus dem Blute aufgenommen und verbraucht.

Die amphotere Reaktion des ruhenden Muskels schlägt während der Arbeit in eine stärker saure um (DU BOIS-REYMOND u. a.), und diese saure Reaktion nimmt wenigstens bis zu einer gewissen Grenze mit der Arbeit zu. Über die Ursache dieser zunehmenden sauren Reaktion hat man eine große Anzahl von Untersuchungen, teils an Muskeln in situ und teils an ausgeschnittenen Muskeln,

¹ L. HERMANN, Unters. über den Stoffwechsel der Muskeln usw., Berlin 1867. Über Gaswechsel im ausgeschnittenen Muskel vgl. man ferner J. TISSOT, Arch. de Physiol. (5) 6 u. 7 und Compt. Rend. 120; FLETCHER, Journ. of Physiol. 23, 28, 35, 48; F. VERZAR, Ergebn. d. Physiol. 15; siehe auch WACKER, Fußnote 5, S. 460. ² Vgl. die Arbeiten von A. V. HILL, Journ. of Physiol. 40, 46 u. 48.

ausgeführt und dabei recht widersprechende Resultate erhalten. Diese älteren Untersuchungen, welche der Frage einer Milchsäurebildung während der Arbeit galten, haben hauptsächlich ein historisches Interesse, denn man ist nunmehr darüber einig, daß eine Milchsäurebildung ein sehr wichtiger Faktor bei der Arbeit ist, und FLETCHER und HOPKINS¹ haben den wesentlichsten Grund der widersprechenden Resultate der obengenannten Untersuchungen gezeigt. Sie fanden nämlich, daß beim Herauspräparieren der Muskeln und deren Vorbereitung für die Untersuchung auf die Milchsäure mehrere Fehlerquellen sich geltend machen können. Es können also sowohl mechanische Reizung wie Erwärmung oder Behandlung der Muskeln mit (nicht eiskaltem) Alkohol zu einer Milchsäurebildung Veranlassung geben.

Die Milchsäurebildung während der Arbeit ist seit den Untersuchungen von FLETCHER und HOPKINS allgemein anerkannt, aber hierzu kommt die von EMBDEN und seiner Schule bewiesene Phosphorsäureabspaltung aus dem Laktazidogen. Durch die Bildung dieser Säuren wie auch durch die produzierte oder freigemachte Kohlensäure wird die Wasserstoffionenkonzentration durch die Arbeit gesteigert. Diese Steigerung ist jedoch infolge der Gegenwart von Puffersubstanzen nur gering. Bei Untersuchung der Reaktion des lebenden, ruhenden und tätigen Muskels fanden H. SCHADE, P. NEUKIRCH und A. HALPERT p_H im ruhenden Muskel = 7,3 und im Muskel nach intensiver Tätigkeit gleich 6,6 — 6,7, und nach J. GOLDBERGER² soll die Vermehrung zu großem Teil durch die Kohlensäure verursacht sein. Die nächste Muttersubstanz der Milchsäure ist, wie oben erwähnt, das Laktazidogen, welches seinerseits von dem Glykogen stammt. Inwieweit auch andere Kohlehydrate Mutterstoffe der Muskelmilchsäure sind, steht noch dahin. Die ihrer Existenz nach umstrittene Fleischmilchsäure, deren Menge nach SIEGFRIED³ während der Arbeit abnimmt, dürfte wohl in nächster Beziehung zu dem Laktazidogen stehen.

So lange die Muskeln, wie unter physiologischen Verhältnissen, von Blut durchströmt sind, kann Milchsäure, jedenfalls zum Teil, als Alkalisalz in das Blut übergehen; und es liegen in der Tat auch Angaben über einen vermehrten Milchsäuregehalt des Blutes nach der Arbeit vor⁴. Man hat auch in gewissen Fällen ein reichliches Übertreten von Milchsäure in den Harn nach angestrenzter Muskelarbeit nachweisen können⁵. Mit Rücksicht darauf, daß nach EMBDEN bei der Arbeit außer Milchsäure auch Phosphorsäure abgespalten wird, ist es von Interesse, daß, wie EMBDEN und E. GRAFF fanden⁶, angestrenzte Muskelarbeit beim Menschen auch eine sehr erhebliche Steigerung der Phosphorsäureausscheidung durch den Harn hervorrufen kann.

Wie verhält sich nun diejenige Milchsäure, welche, wie z. B. in ausgeschnittenen arbeitenden Muskeln, nicht mit dem Blute weggeführt werden kann? Aus den in dieser Hinsicht ausgeführten Untersuchungen, unter denen besonders die von O. MEYERHOF⁷ hervorzuheben sind, weiß man, daß in der Erholungsperiode ein Teil der Milchsäure durch Oxydation verbrannt wird. Bei Bestimmung der Menge des in dieser Periode verbrauchten Sauerstoffes fand man aber, daß diese Menge nicht der verschwundenen Menge Milchsäure entsprach. Sie war kleiner und führte zu dem Schlusse, daß (im Froschmuskel) nur etwa $\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{4}$ der während der Kontraktion gebildeten Milchsäure in der Erholungsperiode verbrannt wird. Der größte Teil der Milchsäure wird in Kohlehydrat, Glykogen oder wohl in erster Linie in Laktazidogen zurückverwandelt, und hierdurch wird neues Material für die Muskelarbeit geliefert.

¹ Journ. of Physiol. 35. ² Bioch. Zeitschr. 84; SCHADE und Mitarbeiter, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 24 (1921). ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 21. ⁴ K. SPIRO ebenda 1; H. FRIES, Bioch. Zeitschr. 35. ⁵ COLASANTI und MOSCATELLI, MALYS Jahresb. 17; WERTHER, PFLÜGERS Arch. 46. ⁶ Zeitschr. f. physiol. Chem. 113. ⁷ PFLÜGERS Arch. 182.

Außer dem Verhalten der Kohlehydrate während Arbeit und Ruhe hat man auch das Verhalten anderer Muskelbestandteile während dieser zwei Zustände untersucht.

Der Gehalt ausgeschnittener Muskeln an Eiweiß soll nach den Angaben älterer Forscher infolge der Arbeit abnehmen. Die Richtigkeit dieser Angabe wird jedoch von anderen bestritten. Ebenso sind die Angaben über die Menge der stickstoffhaltigen Extraktivstoffe im Muskel in der Ruhe und bei der Arbeit etwas strittig. Nach den Untersuchungen von MONARI¹ soll die Gesamtmenge des Kreatins und Kreatinins bei der Arbeit sich vermehren, und zwar bei einem Übermaß von Muskelarbeit besonders die Kreatininmenge. Das Kreatinin entsteht nach ihm dabei im wesentlichen aus dem Kreatin. Für eine vermehrte Kreatin- bzw. Kreatininbildung während der Arbeit sprechen auch Versuche von GRAHAM BROWN und CATHCART an ausgeschnittenen Nervenmuskelpräparaten vom Frosche und die Untersuchungen von S. WEBER² am Herzen. Der letztere fand, daß das arbeitende Herz Kreatin (Kreatinin) an die RINGERSche Salzlösung abgab, und zwar in größerer Menge bei stärkerer als bei schwächerer Arbeit. Eine vermehrte Kreatin- bzw. Kreatininbildung und Kreatininausscheidung nach der Arbeit findet indessen nach mehreren Forschern nicht statt (vgl. Kapitel 15), und nach PEKELHARING und v. HOOGENHUYZE soll bei der gewöhnlichen Muskelarbeit weder eine vermehrte Kreatinbildung noch eine stärkere Kreatininausscheidung stattfinden. Bei der tonischen Kontraktion soll aber Kreatin auf Kosten des Eiweißes gebildet werden, und dementsprechend wird nach PEKELHARING und HARKINK³ unter dem Einflusse des Muskeltonus die Kreatininausscheidung vermehrt. Daß das Kreatin in irgend einer noch nicht näher bekannten Beziehung zu der Muskelarbeit steht, wird dadurch wahrscheinlich, daß nach O. RIESSER⁴ die flinker arbeitenden weißen Muskeln reicher an Kreatin als die weniger rasch arbeitenden roten sind, und daß ferner die Kreatinmenge in direktem Verhältnis zu dem Gehalt an quergestreiften Fibrillen und in umgekehrten zum Gehalte an Sarkoplasma steht. Bezüglich der Theorie von PEKELHARING über die Beziehung des Kreatins zu dem Muskeltonus hat jedoch RIESSER mit F. HAMANN⁵ neulich Untersuchungen veröffentlicht, aus denen sie den Schluß gezogen haben, daß diese Theorie noch nicht sicher gestützt ist. Die Purinbasen entstehen nach BURIAN⁶ im Muskel selbst, auch in der Ruhe, und durch gesteigerte Neubildung von solchen soll ihre Menge während der Arbeit vermehrt werden. SCAFFIDI⁷ fand dagegen bei Fröschen und Kröten während der Arbeit eine Verminderung der Gesamtmenge der Purinbasen, und zwar nicht der freien, sondern der gebundenen Purine.

Die Frage nach dem Verhalten der stickstoffhaltigen Bestandteile des Muskels in Ruhe und während der Arbeit hat man auch durch Bestimmungen der Gesamtstickstoffausscheidung in diesen verschiedenen Körperzuständen zu entscheiden versucht. Während man früher, in Übereinstimmung mit der Ansicht LIEBIGS, es als feststehend betrachtete, daß die Stickstoffausscheidung durch den Harn infolge der Arbeit sich vermehre, haben spätere Untersuchungen besonders von VOIT an Hunden und von PETTENKOFER und VOIT an Menschen, zu einem ganz anderen Resultate geführt. Sie haben nämlich gezeigt, was auch spätere Forscher, wie J. MUNK, HIRSCHFELD⁸ u. a. bestätigt haben, daß die

¹ MALYS Jahresb. 19, 296. ² E. P. CATHCART und T. GRAHAM BROWN, Journ. of Physiol. 37; S. WEBER, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 58. ³ PEKELHARING und v. HOOGENHUYZE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 64, mit HARKINK ebenda 75; vgl. auch MALYS Jahresb. 43 u. 46. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 120. ⁵ Ebenda 143. ⁶ Ebenda 43. ⁷ Bioch. Zeitschr. 30. ⁸ VOIT, Unters. über den Einfluß des Kochsalzes, des Kaffees und der Muskelbewegungen auf den Stoffwechsel, München 1860 und Zeitschr. f. Biol. 2; J. MUNK, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1890 u. 1896; HIRSCHFELD, VIRCHOWS Arch. 121.

Arbeit ohne eine Steigerung, jedenfalls ohne wesentliche Steigerung der Stickstoffausscheidung vonstatten gehen kann.

Auf der anderen Seite gibt es aber auch Beobachtungen, die eine nicht unbedeutende Steigerung des Eiweißumsatzes während oder nach der Arbeit gezeigt haben. Es gehören hierher die Beobachtungen von FLINT und PAVY an einem Schnellläufer, von v. WOLFF an einem Pferde, von DUNLOP und seinen Mitarbeitern an arbeitenden Menschen, von KRUMMACHER, PFLÜGER, ZUNTZ und seinen Schülern¹ u. a. Es gehören hierher ferner die Untersuchungen über die Ausscheidung des Schwefels in der Ruhe und während der Arbeit. Die Ausscheidung von Stickstoff und Schwefel läuft bei ruhenden und arbeitenden Personen dem Eiweißumsatze annähernd parallel, und die Menge des mit dem Harn ausgeschiedenen Schwefels ist deshalb auch ein Maß der Eiweißzersetzung. Es liegen nun sowohl ältere Untersuchungen von ENGELMANN, FLINT und PAVY, wie auch neuere von BECK und BENEDICT², von DUNLOP und seinen Mitarbeitern vor, die eine vermehrte Schwefelausscheidung während oder nach der Arbeit konstatiert haben und die also ebenfalls einer gesteigerten Eiweißumsetzung infolge der Muskelarbeit das Wort reden.

Daß aber ein gesteigerter Eiweißzerfall keine notwendige direkte Folge der Arbeit ist, geht daraus hervor, daß mehrere Forscher, wie CASPARI, BORNSTEIN, KAUF, WAIT, A. LOEWY, ATWATER und BENEDICT³ sogar eine Zurückhaltung von Stickstoff und einen Eiweißansatz während und infolge der Arbeit beobachtet haben. Die widersprechenden Beobachtungen über den Eiweißumsatz während und infolge der Arbeit stehen übrigens nicht unvermittelt einander gegenüber, denn auf die Größe des Eiweißumsatzes wirken viele Nebenumstände, wie die Menge und Zusammensetzung der Nahrung, der Fettbestand des Körpers, die Wirkung der Arbeit auf den Respirationmechanismus usw. ein, und diese können das Versuchsergebnis wesentlich beeinflussen.

Das eben von dem Eiweißzerfall bei der Muskelarbeit Gesagte gilt indessen zunächst nur für die nach den allgemein üblichen Prinzipien angeordneten Stoffwechselversuche. THOMAS⁴ hat unter RUBNERS Leitung einen Versuch über die Wirkung der Arbeit auf die Stickstoffausscheidung, wenn diese zuvor auf das N-Minimum der Abnutzungsquote (vgl. Kapitel 18) herabgesetzt worden war, ausgeführt, und dieser Versuch spricht für eine kleine Vermehrung der Stickstoffausscheidung infolge der Arbeit.

Die älteren Untersuchungen über den Fettgehalt ausgeschnittener Muskeln in der Ruhe und während der Arbeit hatten zu keinen entscheidenden Resultaten geführt. Nach den Untersuchungen von ZUNTZ und BOGDANOW⁵ würde dagegen das dem Muskelfaser angehörige, schwer extrahierbare Fett bei der Arbeit beteiligt sein, und es gibt außerdem mehrere Stoffwechselversuche von VOIT, PETTENKOFER und VOIT, J. FRENTZEL⁶ u. a., welche einen vermehrten Fettumsatz während der Arbeit wahrscheinlich machen oder beweisen.

Die nun erwähnten älteren Untersuchungen über den Stoffwechsel im ruhenden und arbeitenden Muskel sind für die Frage von den im arbeitenden Muskel verlaufenden chemischen Vorgänge wenig belehrend, jedenfalls bei einem Vergleich mit den neueren Arbeiten von FLETCHER und HOPKINS, HILL, MEYERHOF, EMBDEN und seiner Schule. Die Hauptresultate dieser neueren Arbeiten sind, kurz zusammengefaßt, folgende:

¹ FLINT, Journ. of Anat. and Physiol. 11 u. 12; PAVY, The Lancet 1876 u. 1877; WOLFF, v. FUNKE, KELLNER, zit. nach VOIT in HERMANN'S Handb. 6, 197; DUNLOP, NOEL-PATON, STOCKMAN und MACCADAM, Journ. of Physiol. 22; KRUMMACHER, Zeitschr. f. Biol. 33; PFLÜGER in seinem Arch. 50; ZUNTZ, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894. ² ENGELMANN, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1871; BECK und BENEDICT, PFLÜGERS Arch. 54; siehe im übrigen Fußnote 1. ³ CASPARI, PFLÜGERS Arch. 83; BORNSTEIN ebenda; KAUF, Zeitschr. f. Biol. 43; WAIT, U. S. Depart agricult. Bull. 89 (1901); ATWATER und BENEDICT ebenda, Bull. 69 (1899); LOEWY, Arch. (Anat. u.) Physiol. 1901. ⁴ Ebenda 1910, Supplebd. ⁵ Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1897. ⁶ PFLÜGERS Arch. 68.

Bei der Muskeltätigkeit entsteht sowohl Milchsäure wie Phosphorsäure, und beide stammen nach EMBDEN von dem Laktazidogen her. Dieses wird nach ihm explosionsartig gespalten, und dieser initiale Vorgang ist nach den Untersuchungen von HILL¹ über den Betrag der während des Verkürzungsvorganges freiwerdenden Wärme von der Gegenwart von Sauerstoff unabhängig. Während der Erholung des Muskels findet ein synthetischer Wiederaufbau des Laktazidogens statt. Hierbei wird ein Teil der Milchsäure, nach MEYERHOF² im Froschschenkel $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$ von der gebildeten Menge, durch Sauerstoff verbrannt und der Rest zusammen mit der Phosphorsäure zum Aufbau von Laktazidogen und Glykogen verwendet. Durch die obenerwähnte Säurebildung wird die H-Ionenkonzentration plötzlich gesteigert und infolge hiervon Kohlensäure aus dem Bikarbonate des Muskels freigemacht. Welche Bedeutung für das Zustandekommen der Kontraktion einer jeden der drei Säuren Milchsäure, Phosphorsäure und Kohlensäure zukommt, ist dagegen eine strittige Frage. Sicher dürfte es aber sein, daß die Milchsäure eine zentrale Stellung zu dem Kontraktionsvorgange einnimmt, und sie wird in nahe Beziehung zu den Muskelkolloiden, besonders zu deren Quellung (O. FÜRTHS³ Säurequellungstheorie), aber auch zu Änderungen der Oberflächenspannung gewisser Formelemente gebracht. Die Kohlensäure entsteht, wie gesagt, wesentlich sekundär aus dem Bikarbonate; nach L. WACKERS⁴ Kohlensäuretheorie soll ihr aber eine große Bedeutung zukommen. Die Untersuchungen über die Phosphorsäure sind noch im Flusse und die Resultate kann man deshalb noch nicht recht wertschätzen. Da die verschiedenen Kontraktionstheorien innerhalb der Gebiete der Physiologie und Biophysik aber außerhalb des Rahmens dieses Buches liegen, kann hier nicht näher auf sie eingegangen werden. Dagegen dürfte es notwendig sein, das oben von der Phosphorsäure in dem Muskel Gesagte mit einigen Daten aus den Untersuchungen von EMBDEN und seiner Schule zu komplettieren.

Betreffend das Auftreten der Phosphorsäure besteht ein Unterschied zwischen Kalt- und Warmblütermuskeln. Im bis zur Erschöpfung tetanisierten Froschmuskel hat man keine Steigerung des Gehaltes an freier Phosphorsäure gefunden, während beim Kaninchen und Hunde eine stark ermüdende Arbeit zu einer Vermehrung der freien Phosphorsäure und entsprechenden Verminderung der Restphosphorsäure führt. Diesen Unterschied erklärt EMBDEN in der Weise, daß im Froschmuskel die freiwerdende Phosphorsäure sofort wieder zur Laktazidogensynthese verwendet wird. Durch eine besondere Versuchsanordnung gelang es auch ihm mit LAWACZECK⁵, zu zeigen, daß im Kontraktionsmomente im Froschmuskel eine beträchtliche Abspaltung von Phosphorsäure stattfindet, die spätestens bei eintretender Erschlaffung wieder verschwindet.

In dem Muskelpreßsaft liefert das Laktazidogen unter geeigneten Verhältnissen äquimolekulare Mengen Milch- und Phosphorsäure. Bei der Muskelarbeit können aber die Verhältnisse anders liegen. EMBDEN und Mitarbeiter⁶ konnten nämlich zeigen, daß am Anfang der Kontraktion (Froschmuskel) eine plötzliche und starke Phosphorsäurebildung stattfindet, die nicht von einer entsprechenden Milchsäurebildung begleitet ist. Bei einer einzelnen Zuckung kann nach ihnen mindestens zwanzigmal so viel Phosphorsäure als Milchsäure gebildet werden, und diese Phosphorsäurebildung dürfte für die plötzlich entstehende Erhöhung der H-Ionenkonzentration viel bedeutungsvoller als die Milchsäurebildung sein. Der Umstand, daß diese Phosphorsäure noch während der Fortdauer einer tetanischen Kontraktion mehr oder weniger vollständig

¹ Journ. of Physiol. 40, 46, 48 u. 54. ² PFLÜGERS Arch. 182. ³ Literatur Fußnote 2, S. 460. ⁴ Bioch. Zeitschr. 117, 120 und Zeitschr. f. Biol. 81. ⁵ Biochem. Zeitschr. 127. ⁶ Klin. Wochenschr. 3, Nr. 31.

verschwinden kann, während gleichzeitig eine beträchtliche Bildung von Milchsäure auftritt, läßt nach EMBDEN daran denken, daß die Funktion der beiden Säuren bei der Muskelkontraktion eine verschiedene sein kann.

Neben den nun erwähnten chemischen Vorgängen findet nach den Untersuchungen von EMBDEN und seiner Schule bei der Muskelkontraktion auch eine kolloidchemische Veränderung statt. Sie besteht in einer plötzlichen, mit Permeabilitätssteigerung verbundenen quellungsartigen Alteration von den Muskelfasergrenzschichten, d. h. nach EMBDEN von dem die Fibrillen umkleidenden Sarkoplasma. Infolge dieser gesteigerten Permeabilität, welche keine Nebenerscheinung, sondern ein notwendiges Glied in der Kette der zur Kontraktion führenden Vorgänge sein soll, treten, wie EMBDEN mit E. ADLER¹ zeigte, Phosphationen aus der Muskel heraus, während nach EMBDEN und LANGE² Chlorionen und auch andere Ionen, welche für die Spaltung, bzw. den Aufbau des Laktazidogens von Bedeutung sind, in den Muskel hineintreten.

Daß die Ermüdung der Muskeln von Milchsäure und jedenfalls zum Teil auch von Stoffwechselprodukten der Arbeit herrührt, ist nicht zu bezweifeln. Daß sie auch durch Mangel an Betriebssubstanz bedingt sein kann, ist ohne weiteres verständlich. Die Betriebssubstanz ist nach EMBDEN das Laktazidogen; aber die Ermüdung des isolierten Froschmuskels ist, wie er glaubt, nicht durch Laktazidogenverlust bedingt, sondern sie rührt daher, daß die obengenannte quellungsartige Veränderung in den Grenzschichten längere Zeit bestehen bleibt.

An das nun über die chemischen Veränderungen in dem arbeitenden und ruhenden Muskel Angeführte knüpft sich die Frage nach dem materiellen Substrate der Muskelarbeit, insofern als diese letztere in chemischen Umsetzungen ihren Grund hat, auf das innigste an. Früher suchte man mit LIEBIG die Quelle der Muskelkraft in einer Umsetzung von Eiweißstoffen; heutzutage ist man aber einer anderen Ansicht. FICK und WISLICENUS³ bestiegen den Berg Faulhorn und berechneten die Größe der von ihnen dabei geleisteten mechanischen Arbeit. Mit ihr verglichen sie dann das mechanische Äquivalent der in derselben Zeit umgesetzten, aus der Stickstoffausscheidung mit dem Harne zu berechnenden Eiweißmenge, und sie fanden dabei, daß die tatsächlich geleistete Arbeit lange nicht durch den Eiweißverbrauch gedeckt werden konnte. Es war hiermit also bewiesen, daß das Eiweiß allein nicht das materielle Substrat der Muskelarbeit gewesen war und daß diese letztere vielmehr zum allergrößten Teil von dem Umsatz stickstofffreier Substanzen herrührte. Zu ähnlichen Schlüssen führten auch die Stoffwechselversuche von VOIT, von PETTENKOFER und VOIT und anderen Forschern, welche zeigten, daß bei unveränderter Stickstoffausscheidung die Kohlensäureausscheidung während der Arbeit höchst bedeutend vermehrt war. Man betrachtet es nunmehr auch als sicher bewiesen, daß die Muskelarbeit wesentlich durch den Umsatz stickstofffreier Substanzen bedingt sein kann. Dagegen wäre die Annahme nicht berechtigt, daß die Muskelarbeit ausschließlich auf Kosten der stickstofffreien Substanzen geschehe und daß die Eiweißstoffe als Kraftquelle ohne Belang seien.

In dieser Hinsicht sind namentlich die Untersuchungen von PFLÜGER⁴ von großem Interesse. Er ernährte eine Dogge während mehr als 7 Monate mit Fleisch, dessen Gehalt an Fett und Kohlehydraten so gering war, daß er für die Erzeugung der Herzarbeit allein nicht genügte, und er ließ das Tier während Perioden von 14, 35 oder sogar 41 Tagen schwere Arbeit ausführen. Das unzweifelhafte Resultat dieser Versuchsreihen war, daß volle „Muskelarbeit bei Abwesenheit von Fett und Kohlehydrat in vollendetster Kraft sich vollzieht“, und die Fähigkeit

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 118. ² Ebenda 130; LANGE ebenda 137. ³ Vierteljahrsschr. d. Zürich. naturf. Gesellsch. 10; zitiert nach Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1866. S. 309. ⁴ PFLÜGERS Arch. 50.

des Eiweißes, als Quelle der Muskelkraft zu dienen, läßt sich also nicht leugnen.

Es können also sowohl die stickstoffhaltigen wie die stickstofffreien Nährstoffe als Kraftquellen dienen; über den relativen Wert derselben gehen aber die Ansichten etwas auseinander. Nach PFLÜGER geschieht keine Muskelarbeit ohne Eiweißzersetzung, und die lebendige Zellsubstanz bevorzugt in der Wahl immer das Eiweiß und verschmäht das Fett und den Zucker. Erst wenn das Eiweiß fehlt, begnügt sie sich mit diesen. Die meisten Forscher sind dagegen der Ansicht, daß der Muskel in erster Linie von dem Vorrate an stickstofffreien Nahrungsstoffen, namentlich Kohlehydraten, zehrt. Nach SEEGEN, CHAUVEAU und LAULANIÉ¹ soll der Zucker sogar die einzige direkte Quelle der Muskelkraft sein. Die letztgenannten Forscher sind dementsprechend der Ansicht, daß auch das Fett nicht direkt, sondern erst nach vorgängiger Umwandlung in Zucker für die Arbeit verwertet wird, eine Ansicht, die indessen nach ZUNTZ und seinen Mitarbeitern nicht hinreichend begründet ist. Wenn das Fett erst in Zucker umgewandelt werden müßte, ehe es der Arbeit dienen könnte, müßte nach ZUNTZ eine bestimmte Kraftleistung bei Fettnahrung etwa 30% Energie mehr erfordern als bei Kohlehydratzufuhr; aber dies ist nicht der Fall. Es sollen vielmehr nach den Untersuchungen von ZUNTZ und seinen Mitarbeitern² alle Nährstoffe annähernd gleich befähigt sein, dem Muskel als Arbeitsmaterial zu dienen. Gegen die Ansicht von CHAUVEAU von dem Fette als Quelle der Muskelkraft sprechen auch die umfassenden Stoffwechseluntersuchungen von ATWATER und BENEDICT². Das Gesetz von der Vertretung der Nährstoffe nach ihrem Brennwert soll also nach ZUNTZ auch bei der Muskelarbeit seine Geltung behalten und das Fett dementsprechend mit seinem ganzen Energieinhalte wirken.

Nach Untersuchungen von A. KROGH und J. LINDHARD³ soll dies indessen nicht richtig sein. Durch Respirationsversuche an 6 Personen bei eiweißarmer Kost und konstanter Arbeit untersuchten sie den relativen Wert von Fett und Kohlehydraten als Quelle der Muskelenergie, und sie fanden immer eine mehr ökonomische Verwertung der Kohlehydrate als des Fettes bei der Arbeit. Für die Arbeitseinheit war nämlich der Kalorienverbrauch größer für Fett als für Kohlehydrate, und der Energieverlust für das Fett bewegte sich um etwa 10% von der Verbrennungswärme des letzteren. Für die Frage, ob das Fett erst in Kohlehydrat übergeführt werden muß, um der Muskelarbeit dienen zu können, sind diese Untersuchungen allerdings, wie die Verfasser hervorheben, nicht entscheidend; aber infolge ihrer Wichtigkeit fordern sie sehr zu fortgesetzter Forschung auf diesem Gebiete auf.

Quantitative Zusammensetzung der Muskeln. Für rein praktische Zwecke wie für die Bestimmung des Nährwertes verschiedener Fleischsorten, ist eine Menge Analysen des Fleisches verschiedener Tiere ausgeführt worden. Mehr exakte wissenschaftliche Analysen, mit genügender Rücksicht auf die Menge der verschiedenen Eiweißstoffe und der übrigen Muskelbestandteile ausgeführt, gibt es dagegen nicht; sie sind nämlich unvollständig und beziehen sich nur auf bestimmte Bestandteile verschiedener Muskeln. Hier werden deshalb nur einige, den Arbeiten verschiedener Forscher entlehnte Zahlen für quergestreifte Muskeln mitgeteilt. Sämtliche Zahlen sind auf 1000 Teile berechnet.

¹ Vgl. die Arbeiten von SEEGEN, Die Zuckerbildung, Berlin 1890; die Arbeiten von CHAUVEAU wie auch von ihm und seinen Mitarbeitern in den *Compt. Rend.* 121, 122 u. 123; LAULANIÉ, *Arch. de Physiol.* (5) 8. ² Vgl. LOEB, *Arch. f. (Anat. u.) Physiol.* 1894; HEINEMANN, PFLÜGERS *Arch.* 83; FRENTZEL und REACH ebenda; ATWATER und BENEDICT, U. S. *Departm. of agricult. Bull.* Nr. 136 und *Ergebn. d. Physiol.* 3; L. S. FRIDERICIA, *Bioch. Zeitschr.* 42. ³ *Bioch. Journ.* 14.

Muskeln von:	Säugetieren	Vögeln	Kaltblütern
Feste Stoffe	217—278	225—282	200
Wasser	722—783	718—775	800
Organische Stoffe	207—263	217—263	180—190
Anorganische Stoffe.	10—15	10—19	10—20
Proteinstoffe	166—200	174—200	144—152
<hr/>			
Myosin	30—106	30—110	30—87
Kreatin	4—5	3—5	2,3—7?
Kreatinin	0,07—0,1		3,0
Karnosin	1—4		
Karnitin	0,19—0,3		
Purinstoffe	0,7—1,7	0,7—1,3	0,53—0,88
Inosinsäure	0,1	0,1—0,3	
Inosit	0,03		
Glykogen	1—37		

Unter den Mineralstoffen kommen in größter Menge Phosphorsäure, 3,4 bis 4,8⁰/₁₀₀, und Kalium, 3—4⁰/₁₀₀, vor. Der Gehalt an Natrium ist gewöhnlich nur $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$ von dem an Kalium. Das Schweinefleisch ist jedoch nach KATZ, welcher ausführliche Untersuchungen über die Mengen der Mineralbestandteile der Muskeln von Menschen und Tieren ausgeführt hat¹, bedeutend reicher an Natrium, dem Kalium gegenüber, als andere Fleischsorten. Den Gehalt an Chlor, welcher ebenfalls wechselnd ist, fand MAGNUS-LEVY, als NaCl berechnet, beim Menschen im Herzmuskel gleich 2,04 und in anderen Muskeln gleich 1,004⁰/₁₀₀. Den Gehalt an Ca und Mg fand er im Herzmuskel gleich 0,019 resp. 0,174 und in anderen Muskeln gleich 0,065 resp. 0,215⁰/₁₀₀. Höhere Werte, nämlich 0,07⁰/₁₀₀, für den Gehalt des Herzmuskels an Ca beim Menschen erhielt v. MORACZEWSKI. GLEY und RICHAUD² fanden im Herzmuskel beim Hund 0,25—0,26 und beim Kaninchen 0,089—0,248⁰/₁₀₀ Ca. Der Gehalt an Magnesium scheint — mit Ausnahme von Schellfisch-, Aal- und Hechtfleisch (KATZ) — immer größer als die an Kalzium im Muskel zu sein. Für den Gehalt an Eisen differieren die Angaben recht bedeutend. So fand SCHMEY³ im Menschenmuskel 0,0793, MAGNUS-LEVY dagegen 0,253⁰/₁₀₀ und in der Herzmuskulatur des Menschen nur 0,067⁰/₁₀₀ Eisen. Andere Forscher haben im Muskel nur 0,014—0,035⁰/₁₀₀ Eisen gefunden.

Unter den in dem Vorigen angeführten Zahlen findet man keine Angaben über die Menge des Fettes. Wegen der sehr schwankenden Menge des letzteren in dem Fleische ist es auch kaum möglich, zuverlässige Mittelwerte⁴ für das Fett anzuführen. Selbst nach möglichst sorgfältigem Wegpräparieren von allem ohne chemische Hilfsmittel aus dem Muskel zu entfernenden Fett bleibt nämlich stets eine wechselnde Menge intermuskulären Fettes, welches nicht dem eigentlichen Muskelgewebe angehört, zurück. Die kleinste Fettmenge im Muskel vom mageren Ochsen beträgt nach GROUVEN 6,1⁰/₁₀₀ und nach PETERSEN 7,6⁰/₁₀₀. Der letztgenannte Forscher fand auch regelmäßig bei Rindern einen geringeren Fettgehalt, 7,6—8,6⁰/₁₀₀, in dem Vorderteil und einen größeren, 30,1—34,6⁰/₁₀₀, in dem Hinterteil der Tiere, ein Verhalten, welches STEEL⁴ jedoch nicht bestätigt fand. Einen verhältnismäßig niedrigen Fettgehalt hat man auch in den Muskeln wilder Tiere gefunden. Es fanden z. B. KÖNIG und FARWICK in den Muskeln der Extremitäten beim Hasen 10,7 und in den Muskeln des Rebhuhnes 14,3⁰/₁₀₀ Fett. Die Muskeln von Schweinen und gemästeten Tieren sind, wenn alles anhängende Fett entfernt worden ist, mehr fettreich, mit 40—90⁰/₁₀₀. Sehr reich

¹ PFLÜGERS Arch. 63. ² MAGNUS-LEVY, Bioch. Zeitschr. 24; v. MORACZEWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 23; GLEY und RICHAUD, Journ. de Physiol. et de Pathol. 12. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 39; MAGNUS-LEVY l. c. ⁴ Vgl. STEEL, PFLÜGERS Arch. 61.

an Fett sind die Muskeln einiger Fische. So enthält z. B. nach ALMÉN das Fleisch von Lachs, Makrele und Aal resp. 100, 164 und 329⁰/₁₀₀ Fett¹.

Die Menge des Wassers in den Muskeln unterliegt bedeutenden Schwankungen. Einen besonderen Einfluß übt der Fettgehalt aus, und zwar derart, daß das Fleisch im allgemeinen in dem Maße ärmer an Wasser als es reicher an Fett ist. Der Gehalt an Wasser hängt jedoch nicht von dem Fettgehalte allein, sondern auch von mehreren Umständen ab, unter welchen auch das Alter der Tiere zu nennen ist. Bei jüngeren Tieren sind die Organe im allgemeinen und sonach auch die Muskeln ärmer an festen Stoffen und reicher an Wasser. Beim Menschen nimmt der Wassergehalt bis zum kräftigen Mannesalter ab, nimmt aber dann gegen das Greisenalter wieder zu. Verschiedene Muskeln haben auch einen ungleichen Gehalt an Wasser und das ununterbrochen arbeitende Herz soll angeblich die wasserreichste Muskulatur haben. Beim Menschen fand MAGNUS-LEVY im Herzen 748 und in anderen Muskeln 722⁰/₁₀₀ Wasser. Daß der Wassergehalt unabhängig von dem Fettgehalte wechseln kann, zeigt sich deutlich bei einem Vergleich der Muskeln verschiedener Tierklassen. Bei den Kaltblütern haben die Muskeln im allgemeinen einen höheren, bei den Vögeln einen niedrigeren Wassergehalt. Wie verschieden der Wassergehalt (unabhängig von dem Fettgehalte) in dem Fleische verschiedener Tiere sein kann, geht sehr deutlich bei einem Vergleiche von Rinder- und Fischfleisch hervor. Nach den Analysen ALMÉNS² enthalten die Muskeln von mageren Ochsen 15⁰/₁₀₀ Fett und 767⁰/₁₀₀ Wasser; das Fleisch des Hechtes enthält dagegen 1,5⁰/₁₀₀ Fett und 839⁰/₁₀₀ Wasser.

Für gewisse Zwecke und namentlich für die Ausführung von Stoffwechselversuchen ist es von Wichtigkeit, die elementäre Zusammensetzung des Fleisches zu kennen. Bezüglich des Stickstoffgehaltes hat man in dieser Hinsicht für das frische, magere Fleisch nach dem Vorschlage VORTS früher die Zahl 3,4% als Mittel angenommen. Nach NOWAK und HUPPERT³ kann jedoch diese Zahl um 0,6% schwanken, und bei genauen Versuchen ist es deshalb notwendig, besondere Stickstoffbestimmungen auszuführen. Vollständige Elementaranalysen des Fleisches sind später von ARGUTINSKY ausgeführt worden. Als Mittel für das in Vacuo getrocknete, entfettete Ochsenfleisch, nach Abzug des Glykogens, erhielt er dabei folgende abgerundete Zahlen: C 49,6; H 6,9; N 15,3; O + S 23,0 und Asche 5,2%. KÖHLER fand als Mittel für wasser- und fettfreies Rindfleisch C 49,86; H 6,78; N 15,68; O + S 23,3%, also sehr ähnliche Zahlen. Derselbe Forscher hat ähnliche Analysen des Fleisches verschiedener Tiere ausgeführt und auch den Kalorienwert der asche- und fettfreien Fleischrockensubstanz bestimmt. Dieser Wert war pr. 1 g Substanz 5,509—5,677 Kal. Das Verhältnis von Kohlenstoff zu Stickstoff, welches ARGUTINSKY „Fleischquotient“ nennt, ist nach ihm im Mittel gleich 3,24:1. Aus den Analysen KÖHLERS läßt sich als Mittel für Rindfleisch 3,15:1 und für Pferdefleisch 3,38:1 berechnen. Nach den Versuchen von MAX MÜLLER an Hunden kann jedoch das Fleisch von demselben Individuum nach verschiedener Nahrung etwas abweichende Werte für den fraglichen Quotienten zeigen. Von dem Gesamtstickstoffe des Fleisches kamen in den Bestimmungen SALKOWSKIS im Rindfleisch: auf unlösliches Eiweiß 77,4, auf lösliches Eiweiß 10,08 und auf übrige lösliche Stoffe 12,52% Stickstoff. Nach FRENTZEL und SCHREUER⁴ kommen von dem Gesamtstickstoffe etwa 7,74% auf die stickstoffhaltigen Extraktivstoffe.

Glatte Muskeln.

Die glatten Muskeln reagieren in der Ruhe neutral oder alkalisch (DU BOIS-REYMOND). Während der Arbeit reagieren sie sauer, wie aus der Beobachtung BERNSTEINS, daß der fast beständig kontrahierte Schließmuskel von Anodonta

¹ Bezüglich sowohl der obigen Literaturangaben wie auch der ausführlicheren Angaben über die Zusammensetzung des Fleisches verschiedener Tiere wird auf das Buch von KÖNIG, Chemie der menschlichen Nahrungs- und Genußmittel, verwiesen. ² Nova Acta Reg. Soc. Scient. Upsal. 1877 und MALYS Jahresb. 7. ³ VORT, Zeitschr. f. Biol. 1; HUPPERT ebenda 7; NOWAK, Wien. Sitz.-Ber. 64. ⁴ ARGUTINSKY, PFLÜGERS Arch. 55; KÖHLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 31; SALKOWSKI, Zentralbl. f. die med. Wiss. 1894; FRENTZEL und SCHREUER, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1902; MÜLLER, PFLÜGERS Arch. 116.

im Leben sauer reagiert, hervorgeht. Auch die glatten Muskeln können, wie schon HEIDENHAIN und KÜHNE¹ gezeigt haben, in Totenstarre übergehen und dabei sauer werden. Ein langsam spontan gerinnendes Plasma hat man auch in mehreren Fällen beobachtet.

Über die Eiweißkörper der glatten Muskeln liegen ältere Angaben von HEIDENHAIN und HELLWIG² vor; nach neueren Methoden sind sie dann von MUNK und VELICHI³ genauer untersucht worden. Diese Forscher erhielten nach der Methode von v. FÜRTH aus dem Muskelmagen von Schwein und Gans ein neutral reagierendes Plasma, welches bei Zimmertemperatur, wenn auch langsam, gerann. Das Plasma enthielt ein durch Dialyse fällbares Globulin, welches bei 55–60° C gerann und also gewisse Ähnlichkeit mit dem KÜHNESCHEN Myosin zeigte. In noch größerer Menge war in dem Plasma ein spontan gerinnendes Albumin vorhanden, welches indessen zum Unterschied von dem Myogen (v. FÜRTH) bei 45–50° C gerann und ohne lösliche Zwischenstufe bei der Spontan-gerinnung in die geronnene Modifikation überging. Alkalialbuminat kam nicht vor, wohl aber ein Nukleoproteid, welches in fast fünfmal so großer Menge wie in der quergestreiften Muskulatur vorhanden war. Nukleon ist nach PANELLA⁴ ein normaler Bestandteil der glatten Muskeln und kommt in ihnen in größerer Menge als in den quergestreiften vor.

Spätere Untersuchungen von BOTTAZZI und CAPPELLI, VINCENT und LEWIS, VINCENT und v. FÜRTH⁵, teils an Muskeln von Warmblütern und teils an solchen von niederen Tieren, haben zwar in einigen Punkten zu etwas abweichenden Ergebnissen geführt, bestätigen aber im großen und ganzen die Beobachtungen von MUNK und VELICHI. Außer dem Nukleoproteide enthalten also die glatten Muskeln zwei, bezüglich der Gerinnungstemperatur dem Myogen und Muskulin nahestehende, wenn auch mit ihnen nicht identische Stoffe. Nach BOTTAZZI und QUAGLIARIELLO⁶ enthält auch der Preßsaft der glatten Muskeln (Retractor Penis beim Stier) die ultramikroskopischen Granula in einer myoproteinhaltenen Lösung. Hämoglobin kommt in einigen glatten Muskeln vor, fehlt aber in anderen. In glatten Muskeln (einiger Tierarten) hat man ferner Kreatin, Kreatinin, Taurin, Inosit, Glykogen und Milchsäure gefunden. Purinbasen, nämlich Hypoxanthin und, nach BUGLIA und COSTANTINO, besonders Xanthin, welches wahrscheinlich präformiert ist, kommen ebenfalls vor; ihre Menge ist jedoch kleiner als in den quergestreiften Muskeln. Dies gilt wenigstens von ihrer Gesamtmenge, während die Menge der freien Purinbasen nach SCAFFIDI⁷ in den glatten Muskeln größer als in den quergestreiften sein soll. Kreatin und Karnosin kommen weniger reichlich in glatten als in quergestreiften Muskeln vor. Die ersteren sind wie die letzteren reicher an Diamino- als an Monoaminosäurenstickstoff (BUGLIA und COSTANTINO).

Bezüglich der Mineralstoffe hat COSTANTINO gefunden, daß die glatten Muskeln eine größere Menge Chlor, nämlich 0,84–1,3⁰/₁₀₀, als die quergestreiften mit 0,25–0,46⁰/₁₀₀ enthalten. Nach älteren Angaben sollten die Natriumverbindungen gegenüber den Kaliumverbindungen vorherrschen, was jedoch nach COSTANTINO⁸ nicht der Fall ist. Er fand nämlich keinen allgemein gültigen Unterschied in dem Verhältnisse K:Na in glatten und quergestreiften Muskeln. Das

¹ DU BOIS REYMOND bei NASSE in HERMANN'S Handb. 1, 339; KÜHNE, Lehrb. S. 331.

² HEIDENHAIN bei NASSE in HERMANN'S Handb. 1, 340, mit HELLWIG ebenda S. 339.

³ MUNK und VELICHI, Zentralbl. f. Physiol. 12. ⁴ MALYS Jahresb. 34. ⁵ BOTTAZZI, Zentralbl. f. Physiol. 15, 36; VINCENT und LEWIS, Journ. of Physiol. 26; VINCENT, Zeitschr. f. physiol. Chem. 34; v. FÜRTH ebenda 31. ⁶ l. c. Fußnote 1, S. 442. ⁷ SCAFFIDI, Bioch. Zeitschr. 33; BUGLIA und COSTANTINO, Zeitschr. f. physiol. Chem. 81, 82 u. 83. ⁸ COSTANTINO, Bioch. Zeitschr. 37; vgl. auch E. B. MEIGS und L. A. RYAN, Journ. of biol. Chem. 11.

Magnesium kommt nach SAIKI¹ in den glatten Muskeln des Magens und der Harnblase vom Schwein nicht in größerer Menge als das Kalzium vor. Derselbe Forscher fand in diesen Muskeln 801–811⁰/₀₀ Wasser und 199–189⁰/₀₀ feste Stoffe.

Der Preßsaft glatter Muskeln hat nach BOTTAZZI und QUAGLIARIELLO, wenigstens beim Stier, keine von der der quergestreiften Muskeln bedeutend abweichende Zusammensetzung. In dem Saft der quergestreiften (a) und der glatten (b) Muskeln vom Stier war nämlich der Gehalt an festen Stoffen in a = 74,3–89,1 und in b = 58,7–68,6, an Proteinstoffen in a = 36,5–45,3 und in b = 27,5–36,3 und an Mineralstoffen resp. 17,39 und 11,5–13,2⁰/₀₀. Das spez. Gewicht war resp. 1,027 und 1,021–1,026 und Δ resp. 0,868⁰ und 0,730 bis 0,812⁰. Der Preßsaft von quergestreiften Hundemuskeln war bedeutend reicher an festen Stoffen, nämlich 126,3⁰/₀₀, was wesentlich von den nicht proteinartigen organischen Stoffen herrührte.

¹ Journ. of biol. Chem. 4.

Zwölftes Kapitel.

Gehirn und Nerven.

Infolge der Schwierigkeiten, welche einer mechanischen Trennung und Isolierung der verschiedenen Gewebelemente der nervösen Zentralorgane und der Nerven im Wege stehen, ist man bis auf einige mikrochemische Reaktionen genötigt gewesen, hauptsächlich durch qualitative und quantitative Untersuchung der verschiedenen Teile des Gehirnes die verschiedene chemische Zusammensetzung der Zellen und Nervenröhren zu erforschen. Aber selbst die chemische Untersuchung dieser Teile ist mit sehr großen Schwierigkeiten verbunden; und wenn auch unsere Kenntnis von der chemischen Zusammensetzung des Gehirnes und der Nerven durch die Untersuchungen der neueren Zeit nicht unwesentlich vorwärts gerückt ist, müssen wir jedoch einräumen, daß dieses Kapitel heutzutage noch als eines der am wenigsten aufgeklärten der physiologischen Chemie anzusehen ist.

Als chemische Bestandteile des Gehirnes und der Nerven hat man Eiweißkörper verschiedener Art nachgewiesen, und zwar Repräsentanten derselben Hauptgruppen, die man im Protoplasma überhaupt findet. Es kommen also im Gehirne teils Eiweißstoffe vor, welche in Wasser und Neutralsalzlösungen unlöslich sind und den Stromasubstanzen der Muskeln und der Zellen gleichen, und teils solche, welche darin löslich sind. Die letzteren sind nach den meisten Angaben wesentlich Nukleoproteide und Globuline. Das von HALLIBURTON und auch von LEVENE¹ in der grauen Substanz gefundene Nukleoprotein enthält 0,5% Phosphor und gerann bei 55–60° C. Als Spaltungsprodukte erhielt LEVENE Adenin und Guanin, aber kein Hypoxanthin. Von Globulinen gibt es nach HALLIBURTON zwei, nämlich das Neuroglobulin α , welches bei 47° oder bei Vögeln bei 50–53° C gerinnt, und das Neuroglobulin β , dessen Gerinnungstemperatur bei 70–75°, etwas abwechselnd bei verschiedenen Tieren, liegt. Beim Frosch gibt es noch einen Eiweißkörper, der wie im Muskel der Kaltblüter bei noch niedrigerer Temperatur, etwa 40° C gerinnt. Es ist bemerkenswert, daß die Gerinnungstemperatur des α -Globulins mit der Temperatur der ersten Hitzekontraktion der Nerven der verschiedenen Tierklassen zusammenfällt (HALLIBURTON).

Nach H. MC GREGOR² soll dagegen das Gehirn bei Menschen und einigen Säugetieren kein Globulin, sondern nur zwei lösliche, phosphorhaltige Eiweißstoffe enthalten, von denen der eine in Wasser löslich, der andere dagegen darin unlöslich, aber in verdünntem Alkali löslich und durch Säure fällbar ist.

¹ HALLIBURTON, On the chemical physiology of the animal cell, Kings college London. Physiological Laboratory, collected papers Nr. 1, 1893 und *Ergebn. d. Physiol.* 4; LEVENE, *Arch. of Neurol. and Psychopathol.* 2 (1899). ² *Journ. of biol. Chem.* 28.

Die graue Substanz ist nur wenig reicher an Proteinstoffen als die weiße. Da aber das Neurokeratin, welches das Spongiosagerüst darstellt und als doppelte Scheiden in den Nerven vorkommt, ganz überwiegend oder nach KOCH ausschließlich der weißen Substanz angehört (KÜHNE und CHITTENDEN, BAUMSTARK)¹, ist also die graue reicher an eigentlichem Eiweiß. Ähnliches gilt wohl für das Nukleoprotein oder jedenfalls für das Nuklein, welches v. JACKSCH in überwiegender Menge in der grauen Substanz fand. Das Aminosäurengemenge aus den Proteinen hat nach ABDERHALDEN und WEIL² eine recht ähnliche Zusammensetzung für graue und weiße Substanz, resp. 64 und 56% von dem Gesamtstickstoffe. Glykokoll konnte in diesem Gemenge nicht nachgewiesen werden. Als neue Aminosäure fanden sie Norleuzin. Die Proteine der grauen Substanz lieferten übrigens, wie die der weißen, nur wenig Ammoniak und die Menge des Gesamtstickstoffes in beiden Arten von Substanz war annähernd dieselbe.

Als einen, der weißen Substanz überwiegend oder vielleicht fast ganz ausschließlich (BAUMSTARK) angehörenden Bestandteil hat man das sog. Protagon betrachtet, welches jedoch nach den meisten Forschern nur ein Gemenge von Phosphatiden mit Zerebron, bzw. mit einem Gemenge von Zerebrosiden (vgl. unten) sein soll. Das Protagon gehört zu den sog. Gehirnlipoiden, welche die drei Hauptgruppen Phosphatide, Zerebroside und Cholesterin umfassen und welche in reichlicherer Menge in der weißen als in der grauen Substanz enthalten sind. Das Gehirn enthält verhältnismäßig viel Kephalin aber auch Lezithin, ferner ein von THUDICHUM³ entdecktes Diaminomonophosphatid, das Sphingomyelin und den von S. FRÄNKEL und F. KAFKA⁴ entdeckten Dilignozeryldiglukosamin-phosphorsäureester. Andere, besonders von THUDICHUM und von FRÄNKEL beschriebene Gehirnphosphatide sind noch nicht als chemische Individuen sichergestellt. Dasselbe gilt von dem aus dem Gehirne des Menschen und des Ochsen isolierten Jekorin und von den schwefelhaltigen Lipoiden überhaupt. Das Cholesterin kommt größtenteils in der weißen Substanz vor. Oxycholesterin hat M. CH. ROSENHEIM⁵ im Gehirne gefunden. Fettsäuren und Neutralfett können zwar aus Gehirn und Nerven dargestellt werden; da aber jene leicht aus einer Zersetzung von Phosphatiden hervorgehen können, während dieses in dem Bindegewebe zwischen den Nervenröhren vorkommt, ist es schwer zu entscheiden, inwieweit Fett und Fettsäuren Bestandteile der eigentlichen Nervensubstanz sind.

Läßt man Wasser auf den Inhalt der Markscheide einwirken, so entstehen runde oder längliche, doppelt konturierte Tropfen oder auch den doppeltkonturierten Nerven nicht unähnliche Bildungen. Diese eigentümlichen Gebilde, welche auch in der Markscheide des toten Nerven zu sehen sind, hat man „Myelinformen“ genannt und man leitete sie früher von einem besonderen Stoff, dem „Myelin“, her. Solche Myelinformen kann man indessen aus verschiedenen Stoffen, wie unreinem Protagon, Lezithin und unreinem (nicht reinem) Cholesterin erhalten, und sie rühren von einer Zersetzung der ungesättigten Phosphatide der Markscheide her.

Die Extraktivstoffe scheinen zum Teil dieselben wie in den Muskeln zu sein. Es sind also gefunden worden: Kreatin, Purinbasen, Inosit, Cholin, Fleischmilchsäure, Phosphorfleischsäure, Harnsäure und das von BRIEGER⁶ entdeckte Diamin Neuridin, $C_5H_{14}N_2$, welches durch sein Auftreten bei der Fäulnis tierischer Gewebe oder in Kulturen des Typhusbazillus sein größtes Interesse hat. Unter den Enzymen⁷ sind zu nennen Katalase, Peroxydase,

¹ KOCH, Amer. Journ. of Physiol. 11; KÜHNE und CHITTENDEN, Zeitschr. f. Biol. 26; BAUMSTARK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 9. ² v. JACKSCH, PFLÜGERS Arch. 13; ABDERHALDEN und WEIL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 81 u. 83. ³ Die chemische Konstitution des Gehirns des Menschen und der Tiere, Tübingen 1901. ⁴ Bioch. Zeitschr. 101. ⁵ Bioch. Journ. 8. ⁶ BRIEGER, Über Ptomaine, Berlin 1885 u. 1886. ⁷ Nach einem Ref. in Chem. Zentralbl. (1923) III, S. 260 hat B. J. SLOWTZOFF reichlich mehr als 20 verschiedene Enzyme in dem Gehirne nachweisen können.

Dehydrogenase, Lipase, Amylase, glykolytisches Enzym (in Froschrückenmark), proteolytische Enzyme, Nuklease und ein auf Phosphatide unter Abspaltung von Phosphorsäure wirkendes Enzym (Glyzerophosphatase?). In pathologischen Zuständen hat man in dem Gehirne Leuzin und Harnstoff (welch letzteres jedoch auch ein physiologischer Bestandteil des Gehirnes der Knorpelfische ist) gefunden.

Einige der im Gehirne vorkommenden Lipoide sind schon in früheren Kapiteln abgehandelt worden, und hier sind in erster Linie das Protagon, das Sphingomyelin, der Glukosaminphosphorsäureester und die Zerebroside zu besprechen.

Protagon. Unter diesem Namen beschrieb LIEBREICH eine von ihm in kristallisiertem Zustande dargestellte, stickstoff- und phosphorhaltige Substanz, welche man im Gehirne von Menschen, Säugetieren und auch Vögeln (ARGIRIS), nicht aber im Gehirne von Fischen (ARGIRIS) gefunden hat. Ihre Zusammensetzung ist nach GAMGEE und BLANKENHORN: C 66,39, H 10,69, N 2,39 und P 1,07%. Mit dieser Zusammensetzung gut stimmende Zahlen erhielt CRAMER, welcher, in Übereinstimmung mit früheren Befunden von RUPPEL wie von KOSSEL und FREYTAG, das Protagon schwefelhaltig fand. In neuerer Zeit haben WILSON und CRAMER¹ weitere Analysen mitgeteilt und sie fanden für das 4–5 mal umkristallisierte Protagon fast ganz dieselben Zahlen wie GAMGEE und BLANKENHORN, nämlich: C 66,53, H 10,97, N 2,37, P 0,95 und S 0,73%. Sie betrachten dementsprechend das Protagon als eine einheitliche Substanz.

Ist das Protagon eine einheitliche Substanz? Gegen die einheitliche Natur des Protagons sind dagegen besonders GIES, POSNER und ROSENHEIM und TEBB aufgetreten. Sie haben gefunden, daß man bei fraktionierter Fällung oder beim Umkristallisieren des Protagons aus verschiedenen Lösungsmitteln Fraktionen von ungleicher Zusammensetzung, namentlich verschiedenem P- und N-Gehalt erhalten kann. Sie sind deshalb wie LESEM, THUDICHUM, WÖRNER und THIERFELDER² u. a. der Ansicht, daß das Protagon als chemisches Individuum nicht existiert, sondern ein Gemenge von Zerebroside und Phosphatiden ist. Es ist nicht leicht, zu dieser Streitfrage Stellung zu nehmen. Auf der einen Seite hat man sich nämlich zu erinnern, daß mehrere Forscher das in warmem Alkohol lösliche, beim Erkalten sich ausscheidende, nicht genügend gereinigte Gemenge von Gehirnlipoiden Protagon nennen und dieses Gemenge ohne hinreichende Gründe als identisch mit der von GAMGEE und CRAMER isolierten und analysierten Substanz angenommen haben. Auf der anderen Seite ist aber nicht zu bestreiten, daß gewisse Untersuchungen, namentlich die von ROSENHEIM und TEBB³, gegen die chemische Individualität des Protagons sprechen. Diese Untersuchungen schließen aber nicht die Möglichkeit aus, daß das letztere eine lockere chemische Verbindung zwischen Zerebrosid und Phosphatid sein kann, welche wie andere, leicht dissoziabile Verbindungen nur unter gewissen Verhältnissen oder in gewissen Lösungsmitteln besteht. Schwierig ist es auch zu verstehen, wie ein Gemenge von amorphen oder nur schwer kristallisierenden Stoffen so leicht zur Kristallisation zu bringen ist und dabei ein Produkt gibt, welches, wenn man mit genügender Vorsicht arbeitet, wiederholt, ohne seine Zusammensetzung und physikalischen Eigenschaften zu verändern, umkristallisiert werden kann. Nach ROSENHEIM und TEBB kann man allerdings aus den Zersetzungsprodukten des Protagons, wenn man dieselben in passenden Mengen in Lösung zusammenbringt, ein kristallisierendes Produkt regenerieren, welches die spez. Drehung des Protagons zeigt und ohne Veränderung wiederholt um-

¹ LIEBREICH, *Annal. d. Chem. u. Pharm.* 134. Die umfangreiche Literatur über Protagon findet man hauptsächlich bei W. CRAMER in ABDERHALDEN: *Bioch. Handlexikon* III. ² WÖRNER und THIERFELDER, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 30; siehe sonst Fußnote 1. ³ *Journ. of Physiol.* 36 u. 37.

kristallisiert werden kann (the artificial protagon mixture can be repeatedly recrystallised without affecting its composition or its optical activity)¹; aber auf der anderen Seite hat das Protagon nach A. L. PEARSON² ein viel höheres Molekulargewicht als ein Gemenge von Sphingomyelin, Zerebrin und Homozerebrin, und es ist nach ihm eine chemische Verbindung zwischen Sphingomyelin und Zerebrosid, ein „Phosphorzerebrosid“. Es ist offenbar, daß eine weitere Prüfung dieser einander widersprechenden Angaben von großem Interesse ist.

Spaltungsprodukte. Da man nicht darüber einig ist, ob das Protagon nur ein Gemenge oder ein, meistens von anderen Substanzen verunreinigter einheitlicher Stoff ist, läßt es sich natürlich nicht entscheiden, inwieweit die aus demselben erhaltenen sog. Zersetzungsprodukte präformierte Bestandteile des Gemenges oder wahre Zersetzungsprodukte sind. Beim Sieden mit Barytwasser hat man indessen aus dem (meistens nicht hinreichend gereinigten) Protagon Zerebroside (vgl. unten) und die Zersetzungsprodukte des Lezithins, also Fettsäuren, Glycerinphosphorsäure und Cholin, erhalten. KOSSEL und FREYTAG erhielten drei Zerebroside, nämlich Zerebrin, Kerasin (Homozerebrin) und Enkephalin. Nach KOCH³ soll in dem Protagonmoleküle Zerebrosid, Lezithin und Schwefelsäure (in esterartiger Verbindung mit dem Zerebrosid) als Bestandteile nebst überschüssigem Zerebrosid enthalten sein. Von Interesse ist es, daß nach KITAGAWA und THIERFELDER⁴ das Protagon, in chloroformhaltigem Methylalkohol gelöst, bei Zimmertemperatur nach einiger Zeit Zerebron (allerdings nicht rein) als Kruste abscheidet, und daß es, wie ROSENHEIM und TEBB zeigten, in Pyridin bei 30° gelöst, beim Erwärmen oder Abkühlen der Lösung einen Niederschlag von einer phosphorreichen Substanz absetzt. Während man allgemein den phosphorhaltigen Komponenten des Protagons als Lezithin auffaßt, soll er dagegen nach den letztgenannten Forschern wahrscheinlich ein Diaminophosphatid, von THUDICHUM Sphingomyelin genannt, sein. Beim Sieden mit verdünnten Mineralsäuren liefert das Protagon infolge der Zersetzung der Zerebroside Galaktose.

Eigenschaften. Protagon stellt in trockenem Zustande ein weißes, lockeres Pulver dar. In Alkohol von 85 Vol. % bei + 45° C gelöst, scheidet es sich beim Erkalten als eine schneeweiße, flockige, aus Kugeln oder Gruppen von feinen Kristallnadeln bestehende Fällung aus. Beim Erhitzen wird es gelblich bei 150°, erweicht bei 180° und schmilzt scharf bei 200° zu einer braunen, öligen Flüssigkeit (CRAMER). In kaltem Alkohol oder Äther ist es kaum löslich, löst sich aber, wenigstens frisch gefällt, in warmem Äther. In chloroformhaltigem Methylalkohol löst es sich, scheidet aber, wie oben erwähnt, Zerebron ab. In Pyridin löst es sich bei 30° C klar und diese Lösung zeigt nach WILSON und CRAMER die spez. Drehung (α)_D = + 6,9–7,7° je nach der Konzentration der Lösung. Beim Erwärmen oder Abkühlen ändert sich die Drehung nach ROSENHEIM und TEBB mit zunehmender Abscheidung von Sphingomyelin, so daß sie erst abnimmt, dann = 0 wird und darauf in stark zunehmende Linksdrehung bis zu – 242° übergeht, um zuletzt, wenn fast alles Sphingomyelin ausgefällt worden ist, konstant gleich – 13,3° zu werden. Die starke Linksdrehung rührt von den aufgeschlemmten, in flüssig kristallinem Zustande sich vorfindenden doppelbrechenden Sphärokristallen des Sphingomyelins her. Mit wenig Wasser quillt das Protagon auf und zersetzt sich teilweise. Mit mehr Wasser quillt es zu einer gallert- oder kleisterähnlichen Masse auf, die mit viel Wasser eine opalisierende Flüssigkeit gibt.

¹ Journ. of Physiol. 37, Proc. physiol. Soc. Jan. 1908, S. 3. ² Bioch. Journ. 8. ³ Zeitschrift f. physiol. Chem. 53. ⁴ KITAGAWA und THIERFELDER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 49; ROSENHEIM und TEBB, l. c.

Das, der Darstellung des Protagons zugrunde liegende Prinzip besteht darin, daß man die von Blut und Häuten sorgfältig befreite, zerriebene Hirnmasse erst entwässert, was vorteilhaft mit kaltem Azeton oder durch Zerreiben mit gebranntem Gips oder entwässertem Natriumsulfat geschehen kann, und dann mit Äther erschöpft. Die Masse wird darauf mit Alkohol von 85 Vol. % bei etwa 45° extrahiert, bis das Filtrat, auf 0° abgekühlt, keinen Niederschlag mehr absetzt. Sämtliche, durch Abkühlen der Filtrate auf 0° erhaltenen Niederschläge werden mit Äther extrahiert und aus Alkohol umkristallisiert. Nähere Angaben findet man in den oben zitierten Arbeiten von CRAMER, WILSON, GIES, ROSENHEIM und TEBB.

Sphingomyelin hat THUDICHUM¹ eine von ihm aus dem Gehirne isolierte Substanz genannt, die allgemein als ein Diaminomonophosphatid betrachtet wird. Das Sphingomyelin erhält man in verhältnismäßig reichlicher Menge aus dem sog. Protagon; nach LEVENE² kommt es aber auch in Nieren, Leber und Eigelb und nach M. SANO³ in Fischsperma vor. Von den Phosphatiden der Lezithin-gruppe unterscheidet es sich wesentlich dadurch, daß es kein Glycerin enthält. Nach THUDICHUM wie auch nach O. ROSENHEIM und TEBB⁴ sollte es als Spaltungs-produkte Phosphorsäure, einen Alkohol, Sphingol, von der Formel $C_9H_{18}O$ oder $C_{28}H_{36}O_2$, zwei Fettsäuren von nicht sicher ermittelter Natur und als Basen Cholin und Sphingosin (siehe die Zerebroside) liefern. Nach LEVENE enthält es dagegen keinen Alkohol, wohl aber die zwei genannten Basen und zwei Säuren, von denen die eine Lignozerinsäure (siehe die Zerebroside) und die andere eine noch nicht hinreichend studierte Fettsäure, wahrscheinlich eine Oxysäure von niedrigerem Molekulargewicht, ist. Die elementäre Zusammensetzung des Sphingomyelins ist nach LEVENE als Mittel C 66,59, H 11,34, N 3,66 und P 3,98%. Ob das Sphingomyelin eine einheitliche Substanz oder ein Gemenge ist, steht noch dahin.

Das Sphingomyelin ist unlöslich in Wasser, schwer löslich in kaltem, leicht in heißem Alkohol, aus welchem es beim Erkalten in Nadeln auskristallisiert, unlöslich in Äther. Aus der Lösung des Protagons in Pyridin scheidet es sich, wie oben erwähnt, unter geeigneten Umständen aus. In einem Gemenge von Chloroform und Methylalkohol gelöst, ist es nach LEVENE dextrogyr, (α) D bei 25° C = + 8°. Die Verbindung mit $CdCl_2$ kann aus heißem Alkohol umkristallisiert werden.

Bezüglich der Darstellung vgl. man die Arbeiten von THUDICHUM, ROSENHEIM und TEBB und LEVENE (Fußnoten 2 u. 4).

Dilignozeryldiglukosaminmonophosphorsäureester ist eine von S. FRÄNKEL und F. KAFKA⁵ aus dem Gehirne dargestellte Substanz von der Formel $C_{60}H_{117}N_2PO_{14}$. Sie wird als Diaminophosphatid bezeichnet, enthält aber weder Glycerin noch einen anderen Alkohol, und als Base findet sich in ihr nur ein Diglukosamin, dessen zwei Aminogruppen je einen substituierten Lignozerinsäurerest enthalten. Die Substanz ist also der Monophosphorsäureester eines von Lignozerinsäure substituierten Diglukosamins, und da die Phosphorsäure nur mit einer Hydroxylgruppe verestert ist, hat das Phosphatid saure Eigenschaften.

Die Substanz kristallisiert aus der heißen alkoholischen Lösung beim Erkalten und schmilzt scharf bei 190° C. Zu Äther verhält sie sich ähnlich wie zu Alkohol. In Azeton ist sie, selbst in der Hitze, schwer löslich und kristallisiert beim Abkühlen in kugeligen Gebilden aus. In Wasser ist sie unlöslich. In kaltem Benzol löst sie sich und die Lösung ist dextrogyr, (α) D bei 22° C = + 19,5°. Die PETTENKOFERSche Probe ist negativ und die Substanz enthält also keine Fettsäure mit Doppelbindung; sie reduziert nicht direkt die FEHLINGSche Lösung. Das Bleisalz ist löslich sowohl in Äther wie in Benzol aber unlöslich in Alkohol.

¹ l. c. ² Journ. of biol. Chem. 24; siehe auch ebenda 15 u. 18. ³ Chem. Zentralbl. (1922) III, S. 561. ⁴ Quart. Journ. of Physiol. 1; Journ. of Physiol. 37. ⁵ Bioch. Zeitschr. 101.

Die Substanz wurde aus dem Bleisalz erhalten, welches, nach der Extraktion des bei niedriger Temperatur getrockneten Gehirnes mit Azeton, aus dem alkohol-löslichen Teile des Petroleumätherextraktes mit schwach ammoniakalischer, alkoholi-scher Bleiazetatlösung ausgefällt wurde. Näheres im Originalaufsatze.

Unter den im Gehirne angeblich vorkommenden Phosphatiden sind, außer den schon vorher besprochenen, folgende zu nennen:

Myelin, $C_{46}H_{75}NPO_{10}$ nach THUDICHUM, ist nicht näher bekannt, soll aber dadurch charakterisiert sein, daß es aus alkoholischer Lösung nicht von $CdCl_2$ oder $PtCl_4$ gefällt wird. Dagegen soll es mit alkoholischer Bleizuckerlösung einen Niederschlag geben, der in Äther oder Benzol unlöslich ist. Die Existenz eines zweiten Monoaminomonophosphatids, des **Paramyelin** $C_{38}H_{25}NPO_9$, nach THUDICHUM, ist sehr unsicher.

Amidomyelin (THUDICHUM) soll ein Diaminomonophosphatid von unbekannter Kon-stitution und nicht sicher bekannter Zusammensetzung sein. Seine Existenz ist unsicher.

Sahidin, von FRÄNKEL und K. LINNERT¹ im Gehirne gefunden, wurde ursprünglich als ein Triaminodiphosphatid aufgefaßt. Nach neuen Untersuchungen von FRÄNKEL und A. KÄSZ² kann es durch Reinigung in ein Lecithin, $C_{44}H_{88}O_9NP$, übergeführt werden, welches bei der Hydrolyse rechtsdrehende Glycerinphosphorsäure, Cholin, Stearinsäure und eine ungesättigte Fettsäure lieferte.

Leukopollin ist ein von FRÄNKEL und ELIAS³ im Gehirne gefundenes, ungesättigtes Phosphatid, welches ein Dekaminodiphosphatid oder Pentaaminomonophosphatid sein soll. Kristallisiert aus siedendem Alkohol beim Erkalten. Soll keine methylierte Base, aber eine Kohlehydratgruppe enthalten.

Sulfatid nennt W. KOCH⁴ ein aus Menschengehirn gewonnenes, schwefel- und phos-phorhaltiges Produkt, welches aus warmem Pyridin beim Erkalten in kristallinischen, körnigen Massen sich ausscheidet. Es enthält Phosphatid, Schwefelsäure und Zerebrosid und soll Phosphatidschwefelsäurezerebrosid sein. LEVENE⁵ hat aber aus dem Gehirne ein Sulfatid isoliert, welches phosphorfrei war und **C** 60,9, **H** 10,67, **N** 2,31, **S** 2,66 und **O** 23,46% enthielt. Diese Substanz war rechtsdrehend und hatte den Schmelzpunkt 210° C.

Hirnsäure nennt FRÄNKEL eine von ihm und O. GILBERT⁶ aus dem Gehirne als in Benzol lösliches Bariumsalz, $Ba_2C_{93}H_{187}O_{18}N_3SP$, aber auch in freiem Zustande dargestellte Säure (ein Phosphorsulfatid), aus der bei der Hydrolyse Zerebronsäure und Aminoäthylalkohol erhalten wurden.

Zerebroside.

Bei der Zersetzung des Protogons oder der Gehirns substanz durch Einwirkung von Alkalien erhält man unter anderen Produkten einen oder mehrere Stoffe, die von THUDICHUM unter dem Namen Zerebroside zusammengefaßt worden sind. Die Zerebroside, die jedenfalls nicht allein als Zersetzungsprodukte anderer Gehirnbestandteile anzusehen sind, sondern auch präformiert im Gehirne vor-kommen, sind stickstoffhaltig und können als Galaktoside aufgefaßt werden. Soweit man sie bisher untersucht hat, liefern sie nämlich bei der hydrolytischen Spaltung Galaktose, die stickstoffhaltige Base Sphingosin und eine Fett-säure, die nicht in allen Zerebrosiden dieselbe ist. Allem Anscheine nach stellen die Zerebroside eine Gruppe von nahe verwandten Stoffen dar, denn sowohl THIERFELDER wie LEVENE⁷ haben gezeigt, daß man in verschiedenen Fraktionen Zerebroside von verschiedener Löslichkeit und abweichendem optischem Ver-halten erhalten kann. Der Grund dieses verschiedenen Verhaltens ist teils der, daß die Fettsäure nicht immer dieselbe ist, und teils (nach LEVENE) der, daß stereoisomere Zerebroside vorkommen können.

Die Fettsäure, die, soweit man sie bisher kennt, entweder Zerebronsäure oder Lignozerininsäure ist, scheint mit der Base säureamidartig verbunden zu sein, und ein Hydroxyl des Sphingosins ist, wie es scheint, an der Aldehydgruppe der Galaktose gebunden. Die Zerebroside wirken nämlich nicht direkt, sondern erst nach der Hydrolyse reduzierend. Mit konzentrierter Schwefelsäure geben die Zerebroside eine erst gelbe und dann purpurrote Färbung. Mit Schwefelsäure und Rohrzucker geben sie direkt Purpurfärbung.

¹ Bioch. Zeitschr. 24. ² Ebenda 124. ³ Ebenda 28. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 70.
⁵ Journ. of biol. Chem. 13. ⁶ Bioch. Zeitschr. 124. ⁷ H. THIERFELDER und Mitarbeiter, Zeitschr. f. physiol. Chem. 74, 77, 85, 89; LEVENE und Mitarbeiter, Journ. of biol. Chem. 12 u. 15.

Da es offenbar eine Gruppe von nahe verwandten Zerebroside gibt, die voneinander schwer zu trennen und zu reinigen sind, ist es äußerst schwer zu sagen, inwieweit die von älteren Forschern dargestellten, mit verschiedenen Namen wie Zerebrin, Homozerebrin, Pseudozerebrin, Phrenosin, Kerasin und Enkephalin belegten Stoffe chemische Individuen oder Gemengen bzw. unreine Substanzen gewesen sind.

Unter dem Namen Zerebrin beschrieb W. MÜLLER¹ als erster eine stickstoffhaltige, phosphorfreie Substanz, die er durch Extraktion der mit Barytwasser gekochten Gehirnmasse mit siedendem Alkohol erhalten hatte. Nach einer in der Hauptsache ähnlichen, aber jedoch etwas abweichenden Methode hat später GEOGHEGAN aus dem Gehirne ein Zerebrin mit denselben Eigenschaften wie das MÜLLERSche, aber mit einem niedrigeren Stickstoffgehalte dargestellt. Nach den Untersuchungen von PARCUS² soll indessen sowohl das von MÜLLER wie das von GEOGHEGAN isolierte Zerebrin ein Gemenge von drei Stoffen, „Zerebrin“, „Homozerebrin“ und „Enkephalin“ sein. KOSSEL und FREYTAG konnten aus dem Protagon außer Enkephalin zwei Zerebroside isolieren, die mit dem Zerebrin und Homozerebrin von PARCUS identisch waren. Nach denselben Forschern scheinen die zwei von THUDICHUM beschriebenen Stoffe Phrenosin und Kerasin mit dem Zerebrin bzw. Homozerebrin identisch zu sein. Das Zerebrin stellt in trockenem Zustande ein rein weißes, geruch- und geschmackloses Pulver dar. In Wasser wie auch in verdünnter Alkalilauge oder Barytwasser ist es unlöslich. In kaltem Alkohol und in kaltem oder heißem Äther ist es ebenfalls unlöslich. Dagegen löst es sich in siedendem Alkohol und scheidet sich beim Erkalten als ein flockiger Niederschlag aus, welcher bei mikroskopischer Untersuchung als aus radiär gestreiften Kügelchen oder Körnchen bestehend sich zeigt.

Die am reinsten erhaltenen und am genauesten studierten Zerebroside dürften jedenfalls das Zerebron (Phrenosin) und das Kerasin (Homozerebrin?) sein.

Zerebron (Phrenosin). Das von THIERFELDER und WÖRNER isolierte und dann besonders von dem ersteren studierte Zerebron ist nach GIES und anderen identisch mit dem schon früher von THUDICHUM isolierten Stoffe Phrenosin und wird deshalb auch oft Phrenosin genannt. Es scheint auch mit dem Pseudozerebrin (GAMGEE) identisch zu sein. Das Zerebron kann ohne Verseifung mit Baryt direkt aus dem Gehirne mit benzol- oder chloroformhaltigem Alkohol bei einer Temperatur unter 50° C dargestellt werden und wird demnach als in dem Gehirne präformiert angesehen. Es hat nach THIERFELDER³, dem auch andere Forscher beistimmen, die Formel $C_{48}H_{93}NO_9$. Bei der Hydrolyse liefert es Galaktose, Zerebronsäure und Sphingosin, welches letzteres, wenn man zu der Spaltung Schwefelsäure in Methylalkohol verwendet, auch als Methyl- und Dimethylsphingosinsulfat erhalten wird.

Das Zerebron löst sich in warmem Alkohol und scheidet sich beim Erkalten wieder aus. Aus geeigneten Lösungsmitteln (chloroformhaltigem Azeton oder Methylalkohol) kann es in Nadelchen oder Blättchen sich abscheiden. Wird das Zerebron in Alkohol von 85% suspendiert und einer Temperatur von 50° ausgesetzt, so ballt sich die amorphe Masse zusammen und es wachsen aus den Knollen allmählich nadel- und blättchenförmige Kristalle heraus. Es schmilzt nach THIERFELDER bei 212° C. Nach O. ROSENHEIM hat es keinen bestimmten Schmelzpunkt, sondern kommt als flüssige Kristalle zwischen 100—215° vor, und statt eines Schmelzpunktes hat es einen Aufklärungspunkt, wo die anisotrope Phase in die amorphe flüssige übergeht. Das Zerebron ist rechtsdrehend und für etwa 5%ige Lösungen (in 75% Chloroform enthaltendem) Methylalkohol ist $(\alpha) D = +7,6^\circ$ (KITAGAWA und THIERFELDER). O. ROSENHEIM⁴ fand für die 10%ige Lösung in Pyridin bei 20° C $(\alpha) D = +3,7$ à $3,8^\circ$.

Kerasin (THUDICHUM), welches mit dem Homozerebrin (PARCUS) identisch sein dürfte, hat nach ROSENHEIM die Formel $C_{47}H_{91}NO_8$. Bei der Hydrolyse

¹ Annal. d. Chem. u. Pharm. 105. ² GEOGHEGAN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 3; PARCUS, Über einige neue Gehirnstoffe, Inaug.-Diss. Leipzig 1881. ³ THIERFELDER und WÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 30; THIERFELDER ebenda 43, 44, 46, mit KITAGAWA ebenda 49, mit H. LOENING ebenda 68, 74, 77; GAMGEE, Textbook of the Physiol. Chemistry, London 1880; THUDICHUM l. c.; GIES, Journ. of biol. Chem. 1 u. 2. ⁴ Bioch. Journ. 8.

liefert es Galaktose, Sphingosin und Lignozerinsäure (= THIERFELDERS Kerasinsäure).

Das Kerasin, welches als äußerst feine Kristallnadeln erhalten werden kann, ähnelt dem Zerebron, ist aber leichter löslich sowohl in warmem Alkohol wie in warmem Äther. Es findet sich deshalb in den leichter löslichen Fraktionen des Zerebrosidegemenges. Der Übergang von der anisotropen zu der isotropen Phase findet nach O. ROSENHEIM zwischen 100 und 180° C statt. Das Kerasin ist linksdrehend, und wie beim Zerebron wechselt die Drehung mit dem Lösungsmittel, der Konzentration und Temperatur. In 10%iger Pyridinlösung ist bei 20° C (α) $D = -2,74^\circ$.

Bezüglich der schwierigen und umständlichen Darstellung und Reinigung der beiden Zerebroside, Zerebron und Kerasin, wird auf die Untersuchungen von THIERFELDER und Mitarbeitern (Literatur bei P. BRIGL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 95), wie auf die von O. ROSENHEIM (Bioch. Journ. 7, 8 u. 10) hingewiesen.

Die Zersetzungsprodukte der beiden Zerebroside sind, wie oben erwähnt, als für beide gemeinsam, die Galaktose und das Sphingosin und ferner für das Zerebron die Zerebronsäure und für das Kerasin die Lignozerinsäure.

Das Sphingosin (THUDICHUM), $C_{17}H_{35}NO_2$, ist nach THIERFELDER und seinen Mitarbeitern wie nach LEVENE und Mitarbeitern¹ ein ungesättigter zweiwertiger Monoaminoalkohol, der durch Hydrierung bei Gegenwart von kolloidalem Palladium in die gesättigte Base Dihydrosphingosin übergeht (LEVENE und JACOBS)². Bei der Spaltung der Zerebroside oder des Protogons mit Schwefelsäure und Methylalkohol erhält man auch Methyl- und Dimethylsphingosin, welches kristallisiert. Das Sphingosin, welches selbst nicht kristallisiert, ist unlöslich in Wasser, aber leicht löslich in Alkohol, Äther, Azeton und Petroläther. Es bildet kristallisierende Verbindungen mit Schwefelsäure und Chlorwasserstoffsäure, die wie die kristallisierenden Verbindungen des Dimethylsphingosins mit Säuren zur Erkennung desselben dienen können. Noch besser eignet sich hierzu nach LEVENE und WEST³ das in Äthylalkohol oder Äther leicht, in Methylalkohol dagegen wenig lösliche Pikrolonat von dem Schmelzpunkte 87–89° C. Das Pikrolonat des Dihydrosphingosins schmilzt bei 120 bis 121° C.

Bei der Hydrolyse des Sphingomyelins erhielt LEVENE⁴ auch eine Base, $C_{17}H_{35}NO$, die wahrscheinlich sekundär aus dem Sphingosin entsteht und bei der Reduktion Oxyheptadezylamin, $C_{17}H_{34}(OH)NH_2$, Sphingin genannt, liefert. Das in cholesterinähnlichen Blättchen kristallisierende Sphingin hat den Schmelzpunkt 83,5° C.

Die Zerebronsäure (THIERFELDER), $C_{25}H_{50}O_3$, und die Lignozerinsäure (Kerasinsäure THIERFELDERS), $C_{24}H_{48}O_2$, stehen in naher Beziehung zueinander, indem die letztere durch Oxydation aus der ersteren entsteht.

Die Zerebronsäure ist nach BRIGL⁵ eine α -Oxyfettsäure. Sie kristallisiert, hat den Schmelzpunkt 99–100°, manchmal auch 101° C, und ist dextrogyr: (α) D in Pyridinlösung = + 1,75 à 1,9° (BRIGL), 3,5–3,8° bei 20° C nach LEVENE und F. A. TAYLOR. Sie gibt kristallisierende Alkylester.

LEVENE und Mitarbeiter⁶ haben eine andere, von ihnen als Zerebronsäure bezeichnete Säure von dem Schmelzpunkte 82–84° erhalten. Die Natur dieser von BRIGL Neurosäure genannten Säure, welche der Neurostearinsäure (THUDICHUMS), $C_{18}H_{36}O_2$, ähnelt, ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Sie ist jedenfalls weder identisch mit der von LEVENE und TAYLOR synthetisch dargestellten d,l-Zerebronsäure (α -Hydroxyisopentakarbonensäure mit dem Schmelzpunkte 92,5°), noch mit der aus Zerebroside erhaltenen d-Zerebronsäure oder der von BRIGL synthetisch dargestellten d,l-Zerebronsäure mit dem Schmelzpunkte 97 bis 100° C.

¹ THIERFELDER und O. RIESSER und K. THOMAS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 77; LEVENE und JACOBS, Journ. of Biol. Chem. 11, mit C. J. WEST ebenda 16 u. 24. ² Journ. of Biol. Chem. 11. ³ Ebenda 24. ⁴ Ebenda 24. ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 95. ⁶ LEVENE mit JACOBS, Journ. of Biol. Chem. 12, mit WEST ebenda 14 u. 15, mit TAYLOR ebenda 52.

Die Lignozerinsäure ist nach LEVENE und WEST¹ isomer mit der n-Tetra-
kossylsäure und liefert bei der Reduktion einen mit dem n-Tetrakosan isomeren
Kohlenwasserstoff. Die Säure kristallisiert, hat den Schmelzpunkt 81° C, ist
optisch inaktiv und gibt kristallisierende Alkylester.

Das Sphingosin und die Lignozerinsäure hat man allerdings als Spaltungs-
produkte des Kerasins erhalten; nach den eingehenden Untersuchungen von
THIERFELDER über die Zerebroside² ist aber nicht daran zu zweifeln, daß man
aus dem Gehirne auch Stoffe gewinnen kann, die keine Galaktose enthalten,
sondern Verbindungen von Sphingosin mit Lignozerinsäure oder verschiedenen
Fettsäuren von der Größenordnung dieser Säure sind. Ob solche Stoffe präformiert
im Gehirne vorkommen oder Abbauprodukte von Zerebroside sind, ist noch
nicht experimentell entschieden worden.

Das Neuridin, C₅H₁₄N₂, ist ein von BRIEGER entdecktes, nicht giftiges Diamin, welches
von ihm bei der Fäulnis von Fleisch und Leim wie auch in Kulturen des Typhusbazillus
erhalten wurde. Es kommt nach ihm unter physiologischen Verhältnissen in dem Gehirne
und spurenweise auch im Eidotter vor.

Das Neuridin löst sich in Wasser und liefert beim Sieden mit Alkalien ein Gemenge
von Dimethyl- und Trimethylamin. Es löst sich schwierig in Amylalkohol. In Äther oder
absolutem Alkohol ist es unlöslich. In freiem Zustande hat es einen eigentümlichen, an Sperma
erinnernden Geruch. Mit Salzsäure gibt es eine in langen Nadeln kristallisierende Verbin-
dung. Mit Platinchlorid oder Goldchlorid gibt es kristallisierende, für seine Darstellung
und Erkennung verwertbare Doppelverbindungen.

Die sog. Corpuscula amylacea, welche an der Oberfläche des Gehirnes und in der
Glandula pituitaria vorkommen, werden von Jod mehr oder weniger rein violett und von
Schwefelsäure und Jod mehr blau gefärbt. Sie bestehen vielleicht aus derselben Substanz
wie gewisse Prostatakongremente, sind aber nicht näher untersucht.

Quantitative Zusammensetzung des Gehirnes. Die Menge des
Wassers ist größer in der grauen als in der weißen Substanz und größer bei Neu-
geborenen oder bei jüngeren Individuen als bei Erwachsenen. Beim Fötus ent-
hält das Gehirn 879—926⁰/₁₀₀ Wasser. Nach Beobachtungen von WEISBACH³
ist der Gehalt an Wasser in den verschiedenen Teilen des Gehirnes (und des ver-
längerten Markes) in verschiedenen Altern ein verschiedener. Die folgenden
Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile, und zwar A bei Männern und B bei Weibern:

	20—30 Jahre		30—50 Jahre		50—70 Jahre		70—94 Jahre	
	A	B	A	B	A	B	A	B
Weiße Substanz des Ge- hirnes	695,6	682,9	683,1	703,1	701,9	689,6	726,1	722,0
Graue Substanz des Ge- hirnes	833,6	826,2	836,1	830,6	838,0	838,4	847,8	839,5
Gyri	784,7	792,0	795,9	772,9	796,1	796,9	802,3	801,7
Kleinhirn	788,3	794,9	778,7	789,0	787,9	784,5	803,4	797,9
Pons Varoli	734,6	740,3	725,5	722,0	720,1	714,0	727,4	724,4
Medulla oblongata . .	744,3	740,7	732,5	729,8	722,4	730,6	736,2	733,7

Hiermit stimmen die Untersuchungen von K. LINNERT⁴, nach welchen der
Pons und das verlängerte Mark nächst der weißen Substanz die wasserärmsten
Teile des Menschengehirnes sind.

Quantitative Analysen von dem Gehirne des Menschen in verschiedenen
Altern, nämlich 6 Wochen, 2 und 19 Jahren, haben W. KOCH und S. MANN⁵
ausgeführt. Diese Analysen zeigen, daß mit zunehmendem Alter Wasser, Proteine,
Extraktivstoffe und Salze relativ abnehmen, während Phosphatide, Zerebroside
und besonders das Cholesterin eine starke Zunahme zeigen. Der in Lipoiden
vorkommende Schwefel war bis zum zweiten Jahre vermehrt, war aber dann

¹ LEVENE, Journ. of biol. Chem. 15, mit WEST ebenda 15, 18 u. 26. ² Zeitschr. f.
physiol. Chem. 89. ³ Zit. nach K. B. HOFMANN, Lehrb. d. Zool., Wien 1877, S. 121.
⁴ Wien. klin. Wochenschr. 23. ⁵ Journ. of Physiol. 36, Proc. physiol. Soc. Nov. 1907.

und bei 19 Jahren in derselben Menge vorhanden. Bezüglich des Cholesteringehaltes hat auch M. ROSENHEIM¹ gefunden, daß er bei Erwachsenen bedeutend größer als bei nur einige Monate alten Kindern ist.

BAUMSTARK glaubte gefunden zu haben, daß ein Teil des Cholesterins in dem Gehirne in gebundenem Zustande, vielleicht als Ester, vorkommt; diese Ansicht hat indessen infolge späterer Untersuchungen von BÜNZ als unrichtig sich erwiesen. Nach BÜNZ enthält nämlich das Gehirn weder Ester des Cholesterins mit höheren Fettsäuren, noch andere Verbindungen des Cholesterins, welche beim Verseifen gespalten werden. CHRISTINE TEBB und M. ROSENHEIM² haben ebenfalls nur freies Cholesterin gefunden.

Nach FRÄNKEL³, welcher das Menschengehirn fraktioniert mit verschiedenen Lösungsmitteln extrahiert hat, enthält das Gehirn 230⁰/₁₀₀ Trockensubstanz, und dieselbe besteht zu ²/₃ aus Lipoiden und zu ¹/₃ aus Proteinstoffen. Von den Lipoiden sind etwa 17⁰/₁₀₀ Cholesterin, 34,482⁰/₁₀₀ gesättigte und 48,293⁰/₁₀₀ ungesättigte Verbindungen. Die Menge des Cholesterins in den verschiedenen Teilen des Gehirnes waren nach FRÄNKEL, KIRSCHBAUM und LINNERT folgende. In der Rinde 11,5, in der weißen Substanz 24,7, im Kleinhirn 13,1, in Brücke und verlängertem Mark 40,3⁰/₁₀₀, alles auf feuchte Substanz bezogen.

Die Gesamtmenge der Zerebroside war in den Analysen von O. ROSENHEIM⁴ 98⁰/₁₀₀ von der Trockensubstanz des Gehirnes. Nach I. L. SMITH und W. MAIR⁵ sind in dem Gehirne des Menschen die Zerebroside in der weißen Substanz in größerer, die Phosphatide in kleinerer Menge enthalten, und die weiße Substanz soll überhaupt etwa zweimal so viel Lipoiden wie die graue enthalten.

Von einem gewissen Interesse ist die von KOCH⁶ ausgeführte Analyse des Gehirnes eines epileptischen Menschen. Da das Protogon von KOCH als ein Gemenge aufgefaßt wurde, finden sich in den Analysen keine Angaben über die Menge desselben. Da man ferner keine zuverlässigen Methoden zur Bestimmung der Stoffe Kephalin, Myelin, Phrenosin und Kerasin kennt, haben die für diese Stoffe angeführten Zahlen nur untergeordneten Wert. Die Analysen gaben folgende Zahlen, auf 1000 Teile berechnet.

	Corpus callosum	Cortex (praefrontal.)
Wasser	679,7	841,3
Eiweißstoffe	32,0	50,0
Nukleoproteide	37,0	30,0
Neurokeratin	27,0 (CHITTENDEN)	4,0 (CHITTENDEN)
Extraktivstoffe (wasserlöslich)	15,1	15,8
Lezithine	51,9	31,4
Kephalin und Myelin	34,9	7,4
Phrenosin und Kerasin	45,7	15,5
Cholesterin	48,6	7,0
Schwefelhaltige Substanz	14,0	14,5
Mineralstoffe	8,2	8,7

PIGHINI und CARBONE fanden das Gehirn bei Paralytikern reicher an Wasser, bedeutend reicher an Cholesterin, aber ärmer an Kephalin als bei Gesunden. Das letztere stimmt mit der Beobachtung von KOCH und MANN⁷, daß die Menge des Lipoidphosphors bei Paralytikern herabgesetzt ist.

Nach FR. FALK⁸ kommen Zerebroside sowohl in markhaltigen wie in marklosen Nervenfasern vor. Die marklosen gaben aber viel weniger Stoffe an die angewandten Extraktionsmittel als die markhaltigen ab, nämlich 115,1⁰/₁₀₀ Extrakt, gegen 465,9⁰/₁₀₀. Das Extrakt der ersteren war ärmer an Zerebroside, aber reicher an Cholesterin, Kephalin und Lezithin als das der markhaltigen Nerven, wie folgende Zahlen zeigen.

¹ Bioch. Journ. 8. ² F. BAUMSTARK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 9; R. BÜNZ ebenda 46; CHR. TEBB, Journ. of Physiol. 34; M. ROSENHEIM l. c. ³ Bioch. Zeitschr. 19; mit P. KIRSCHBAUM und K. LINNERT ebenda 46. ⁴ Bioch. Journ. 7. ⁵ Journ. of Pathol. u. Bakteriologie, 17, zitiert nach MALYS Jahresb. 43. ⁶ Amer. Journ. of Physiol. 11. ⁷ G. PIGHINI und D. CARBONE, Bioch. Zeitschr. 46, wo auch KOCH und MANN zitiert sind. ⁸ Ebenda 13.

	Marklose Fasern in ‰ des Gesamtextr.	Markhaltige Fasern in ‰ des Gesamtextr.
Cholesterin	470	250
Kephaline.	237	124
Zerebroside	60	182
Lezithine	98	29

Nach S. FRÄNKEL und L. DIMITZ¹ enthält das Rückenmark des Menschen durchschnittlich 740‰ Wasser, 180‰ Lipoiden und 80‰ Proteinstoffe. Die Menge des Cholesterins (in dem frischen, wasserhaltigen Rückenmark) ist 40‰, die der ungesättigten Phosphatide 120 und die der gesättigten 15‰. Das Rückenmark soll der an ungesättigten Phosphatiden reichste Teil des Nervensystems sein und es enthält reichlich Kephalin.

Nach NOLL soll die weiße Substanz des Rückenmarkes etwas reicher an Protogon als die des Gehirnes sein, und bei Nervendegeneration soll die Menge des Protogons abnehmen. Die von ihm verwandte Methode gestattet aber, wie natürlich ist, keine genaue Bestimmung des umstrittenen Stoffes Protogon. MOTT und HALLIBURTON² haben ferner gezeigt, daß bei degenerativen Krankheiten des Nervensystems die Menge der phosphorhaltigen Substanz abnimmt und daß hierbei, namentlich bei allgemeiner Paralyse, Cholin in die Zerebrospinalflüssigkeit und in das Blut übergeht. In degenerierten Nerven nimmt die Menge des Wassers und die des Phosphors ab.

Das Corpus callosum beim Menschen enthält nach W. und M. L. KOCH³ 703,1‰ Wasser und 296,9‰ feste Stoffe. Die letzteren bestanden aus 29,25‰ Protein, 5,12‰ organischen und anorganischen Extraktivstoffen und 65,63‰ Lipoiden. Die Verteilung der letzteren war folgende: Phosphatide 27,63, Zerebroside 16,6, Sulfatide 7,46 und Cholesterin 10,25‰.

Die Menge des Neurokeratins in den Nerven und in verschiedenen Teilen des Zentralnervensystems ist von KÜHNE und CHITTENDEN⁴ näher bestimmt worden. Sie fanden in dem Plexus brachialis 3,16‰, in der Kleinhirnrinde 3,12‰, in der weißen Substanz des Großhirnes 22,434, in der weißen Substanz des Corpus callosum 25,72—29,02‰ und in der grauen Substanz der Großhirnrinde (möglichst frei von weißer Substanz) 3,27‰ Neurokeratin. Die weiße Substanz ist also sehr bedeutend reicher an Neurokeratin als die peripherischen Nerven oder die nicht reine graue Substanz. Nach GRIFFITHS⁵ vertritt bei Insekten und Crustaceen das Neurochitin das Neurokeratin. Die Menge des ersteren betrug 10,6—12‰. Die Menge des Kreatins in mg pro 100 g Substanz war nach V. HARDING und B. EAGLES⁶ beim Menschen als Mittel im Großhirn 122,7 und im Kleinhirn 176.

A. WEIL⁷ fand in 1000 Teilen lebensfrischer Substanz von Menschen folgende Mengen von Mineralstoffen:

	K	Na	Ca	Mg	Fe	Cl
Graue Gehirnschubstanz . . .	3,45	2,03	0,104	0,196	0,068	1,13
Weiße Gehirnschubstanz . . .	3,38	2,25	0,142	0,260	0,064	1,51
Kleinhirn.	3,49	2,20	0,103	0,203	0,050	1,08
Rückenmark	3,61	2,01	0,179	0,380	0,055	1,52

Da man aus der Arbeit nicht ersehen kann, inwieweit die Zahlen für P und S von organischer Substanz stammen, sind sie hier weggelassen worden. Zink und Kupfer sollen normale Bestandteile des Menschengehirnes sein.

Wie in anderen Organen findet auch in Gehirn und Nerven ein mit Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureabgabe verbundener Stoffwechsel statt. Über

¹ Bioch. Zeitschr. 28. ² NOLL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 27; MOTT und HALLIBURTON, Philos. Transact. Ser. B 191 (1899) u. 194 (1901). ³ Journ. of biol. Chem. 31. ⁴ l. c. Fußnote 1, S. 474. ⁵ Compt. Rend. 115. ⁶ Journ. of biol. Chem. 60. ⁷ Zeitschr. f. physiol. Chem. 89. Vgl. auch MAGNUS-LEVY, Bioch. Zeitschr. 24.

diesen Stoffwechsel liegen besondere Untersuchungen am Froschnervensystem von H. WINTERSTEIN mit E. HIRSCHBERG¹ und E. HECKER² vor. Diese Untersuchungen, welche den Umsatz von sowohl Kohlehydraten, Stickstoffsubstanzen und Fett wie von phosphorhaltiger Substanz bei Gegenwart oder Abwesenheit von Sauerstoff galten, zeigten, daß der Umsatz der genannten Stoffe bedeutend größer im Reiz- als im Ruhezustande ist. Sie haben auch Aufschlüsse über die umsatzsparende Wirkung verschiedener Kohlehydrate und anderer Stoffe sowohl im Ruhezustande wie bei elektrischer Reizung geliefert. Über die Veränderungen des Gehirnes bei hungernden Hunden haben A. PALLADIN und D. ZUWERKALOW³ Untersuchungen ausgeführt. Als wichtigstes Resultat ergab sich, daß, auf Trockensubstanz berechnet, im Großhirn der Gehalt der grauen Substanz an Gesamtstickstoff etwas zugenommen, der Gehalt an Aminosäurestickstoff dagegen etwas abgenommen hatte. In der weißen Substanz hatte die Menge sowohl des Total- wie des Aminosäurestickstoffes zugenommen. Der Koeffizient der „Aminogenese“, d. h. das Prozentverhältnis des Stickstoffes der Aminosäuren zum Gesamtstickstoff war in der grauen Substanz von dem Normalen 6,6 zu 5,6 in der weißen von 6,0 zu 8,9 im Hunger geändert worden.

Anhang.

Die Gewebe und Flüssigkeiten des Auges.

Die *Retina* enthält als Ganzes 865—899,9⁰/₁₀₀ Wasser; 57,1—84,5⁰/₁₀₀ Protein-
stoffe — Myosin, Albumin und Muzin (?); 9,5—28,9⁰/₁₀₀ Lezithin und 8,2 bis
11,2⁰/₁₀₀ Salze (HOPPE-SEYLER und CAHN)⁴. Die Mineralstoffe enthielten 422⁰/₁₀₀
Na₂HPO₄ und 352⁰/₁₀₀ NaCl. Die *Retina* enthält nach N. BARBIERI⁵ zwar Chole-
sterin, aber keine Zerebroside und überhaupt nicht die spezifischen Bestandteile
der Gehirnschicht.

Diejenigen Stoffe, welche die verschiedenen Segmente der Stäbchen und Zapfen bilden, sind nicht näher erforscht, und das größte Interesse knüpft sich an die Farbstoffe der *Retina* an.

Sehpurpur, auch Rhodopsin, Erythroopsin oder Sehrot genannt, nennt man den Farbstoff der Stäbchen. Im Jahre 1876 beobachtete BOLL⁶, daß die Stäbchenschicht der *Retina* im Leben eine purpurrote Farbe hat, welche durch Lichteinwirkung erblaßt. KÜHNE⁷ hat später gezeigt, daß diese rote Farbe nach dem Tode des Tieres, wenn das Auge vor dem Tageslichte geschützt oder im Natriumlichte untersucht wird, längere Zeit bestehen kann. Durch dieses Verhalten wurde es auch möglich, diese Substanz zu isolieren und näher zu studieren.

Das Sehrot (BOLL) oder der Sehpurpur (KÜHNE) kommt ausschließlich in den Stäbchen und nur in dem äußersten Teile derselben vor. Bei solchen Tieren, deren *Retina* keine Stäbchen hat, fehlt der Sehpurpur, welcher selbstverständlich auch in der *Macula lutea* fehlt. Bei einer Art Fledermaus (*Rhinolophus hipposideros*), wie auch bei Hühnern, Tauben und neugeborenen Kaninchen hat man in den Stäbchen keinen Sehpurpur gefunden.

Eine Lösung von Sehpurpur in Wasser, welches 2—5⁰/₁₀₀ kristallisierte Galle, welche das beste Lösungsmittel des Sehpurpurs ist, enthält, ist purpurrot, ganz klar, nicht fluoreszierend. Beim Eintrocknen dieser Lösung in vacuo erhält man einen, karmisinauren Ammoniak ähnlichen Rückstand, welcher violette oder schwarze Körner enthält. Dialysiert man die obige Lösung gegen Wasser,

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 100, 101, 105 u. 108. ² Ebenda 128, 129. ³ Ebenda 139.

⁴ Ebenda 5. ⁵ Compt. Rend. 154. ⁶ Monatsber. d. kgl. Preuß. Akad. 12. Nov. 1876. ⁷ Die Untersuchungen über Sehpurpur von KÜHNE und seinen Schülern, EWALD und AYRES finden sich in: Unters. aus dem physiol. Inst. der Universität Heidelberg 1 u. 2 und in Zeitschr. f. Biol. 32.

so diffundiert die Galle weg und der Sehpurpur scheidet sich als eine violette Masse aus. Unter allen Verhältnissen, selbst wenn er sich noch in der Retina vorfindet, wird der Sehpurpur von direktem Sonnenlicht rasch und von zerstreutem Licht der Intensität desselben entsprechend gebleicht. Dabei geht er durch Rot und Orange in Gelb über. Das rote Licht bleicht den Sehpurpur langsam, das ultrarote Licht bleicht ihn nicht. Eine Lösung von Sehpurpur zeigt keinen besonderen Absorptionsstreifen, sondern nur eine allgemeine Absorption, welche etwas nach der roten Seite von **D** anfängt und bis zu **G** sich erstreckt. Die stärkste Absorption findet sich bei **E**.

KOETTGEN und ABELSDORF¹ haben gezeigt, daß es, in Übereinstimmung mit der Ansicht von KÜHNE, zwei Arten von Sehpurpur, die eine bei Säugern, Vögeln und Amphibien, die andere, mehr violettrote, bei Fischen gibt. Jene hat ihr Absorptionsmaximum im Grün, diese im Gelbgrün.

Der Sehpurpur wird auch beim Erwärmen, bei 52—53° C nach einigen Stunden und bei +76° fast momentan, zerstört. Durch Alkalien, Säuren, Alkohol, Äther und Chloroform wird er ebenfalls zerstört. Dagegen widersteht er der Einwirkung von Ammoniak oder Alaunlösung.

Da der Sehpurpur im Lichte leicht zerstört wird, muß er auch im Leben regeneriert werden können. KÜHNE hat in der Tat auch gefunden, daß die Retina des Froschauges, wenn sie starkem Sonnenlichte längere Zeit ausgesetzt wird, erbleicht, ihre Farbe aber allmählich wieder erhält, wenn man die Tiere im Dunkeln läßt. Diese Regeneration des Sehpurpurs ist eine Funktion der lebenden Zellen in der Pigmentepithelschicht der Retina. Dies geht unter anderem daraus hervor, daß in einem abgelösten Stücke der Retina, welches vom Lichte erbleicht worden ist, der Sehpurpur wieder regeneriert werden kann, wenn man das abgelöste Retinastück vorsichtig auf die der Chorioidea anhaftende Pigmentepithelschicht legt. Mit dem dunklen Pigmente, dem Melanin oder Fuszin, in den Epithelzellen hat die Regeneration, wie es scheint, nichts zu tun. Eine teilweise Regeneration scheint übrigens nach KÜHNE auch in der vollständig lospräparierten Retina stattfinden zu können. Infolge der Eigenschaft des Sehpurpurs, auch im Leben vom Lichte gebleicht zu werden, kann man, wie KÜHNE gezeigt hat (unter besonderen Verhältnissen und bei Beobachtung von besonderen Kautelen nach einer intensiven oder mehr anhaltenden Lichtwirkung), nach dem Tode auf der Retina zurückbleibende helle Bilder von Fensteröffnungen u. dgl., sog. Optogramme, erhalten.

Die physiologische Bedeutung des Sehpurpurs ist unbekannt. Daß der Sehpurpur für das Sehen nicht direkt notwendig sein kann, geht daraus hervor, daß er bei einigen Tieren und ebenso in den Zapfen fehlt.

Die Darstellung des Sehpurpurs muß stets bei ausschließlicher Natriumbeleuchtung geschehen. Aus den freipräparierten Netzhäuten wird der Sehpurpur mit einer wässrigen Lösung von kristallisierter Galle extrahiert. Die filtrierte Lösung wird in vacuo eingetrocknet oder der Dialyse unterworfen, bis der Sehpurpur sich ausscheidet. Um ganz hämoglobinfreie Lösungen von Sehpurpur zu gewinnen, soll man die Lösung des Sehpurpurs in Cholaten mit Magnesiumsulfat sättigen, den ausgefallenen Farbstoff mit gesättigter Magnesiumsulfatlösung auswaschen und dann in Wasser mit Hilfe des gleichzeitig ausgefallenen Cholates lösen².

Die Farbstoffe der Zapfen. In dem inneren Segmente der Zapfen findet sich bei Vögeln, Reptilien und Fischen ein kleines Fettkügelchen von wechselnder Farbe. Aus diesem Fette hat KÜHNE³ einen grünen, gelben und roten Farbstoff — bzw. Chlorophan, Xantophan und Rhodophan — isoliert.

Das dunkle Pigment in den Epithelzellen der Netzhaut, welches man früher Melanin genannt hat, von KÜHNE und MAYS⁴ aber Fuszin genannt wurde, ist eisenhaltig, löst sich in konzentrierten Alkaliläugen oder konzentrierter Schwefelsäure beim Erwärmen, ist aber wie die sog. Melanine überhaupt nicht viel studiert worden. Das in den Augenhäuten sonst vorkommende dunkle Pigment soll in Zusammenhang mit den Melaninen (Kapitel 16) besprochen werden.

Der Glaskörper wird oft als eine Art Gallertgewebe betrachtet. Die Häute desselben bestehen nach C. MÖRNER aus leimgebender Substanz. Die Glasflüssigkeit enthält ein wenig Eiweiß und außerdem, wie MÖRNER gezeigt hat, ein durch

¹ Zentralbl. f. Physiol. 9, auch MALYS Jahresb. 25, 351. ² KÜHNE, Zeitschr. f. Biol. 32. ³ KÜHNE, Die nichtbeständigen Farben der Netzhaut. Unters. aus dem physiol. Inst. Heidelberg 1, 341. ⁴ Ebenda 2, 324.

Essigsäure fällbares Mukoid, das Hyalomukoid, welches 12,27% N und 1,19% S enthält. Unter den Extraktivstoffen hat man ein wenig Harnstoff — nach PICARD 5⁰/₁₀₀, nach RÄHLMANN 0,64⁰/₁₀₀ — nachgewiesen. PAUTZ¹ hat — außer etwas Harnstoff — Paramilchsäure und, in Übereinstimmung mit den Angaben von CHABBAS, JESNER und KUHN, Glukose im Glaskörper des Ochsen nachweisen können. Die Reaktion des Glaskörpers ist alkalisch und der Gehalt an festen Stoffen beträgt etwa 9—11⁰/₁₀₀. Die Menge der Mineralstoffe ist etwa 6—9⁰/₁₀₀ und die der Proteinstoffe 0,7⁰/₁₀₀.

Humor aqueus. Diese Flüssigkeit ist klar, gegen Lackmus alkalisch, von 1,003—1,009 spez. Gewicht und nach W. A. OSBORNE² hat sie denselben osmotischen Druck wie das Blut. Der Gehalt an festen Stoffen ist im Mittel 13⁰/₁₀₀ und der Gehalt an Eiweiß nur 0,3 bis gegen 1⁰/₁₀₀. Die Proteine bestehen aus Serumalbumin, Globulin, sehr wenig Fibrinogen und Muzin. Nach GRUENHAGEN enthält der Humor aqueus Paramilchsäure, eine andere rechtsdrehende Substanz und einen reduzierenden, nicht zucker- oder dextrin-ähnlichen Stoff. Im Humor aqueus von Ochsen fand PAUTZ Harnstoff und Zucker. Nach J. ASK³ steht der Gehalt an Zucker in naher Beziehung zu dem des Blutplasmas. Die Angaben über den Zuckergehalt des Kammerwassers im Vergleich zu demjenigen des Blutplasmas sind indessen etwas strittig. Nach J. DE HAEN und S. v. CREVELD⁴ soll der Zuckergehalt kleiner als der des Blutplasmas sein und dem ultrafiltrierbarem Zucker des letzteren entsprechen. Dagegen soll die, bald nach der Entnahme der Flüssigkeit durch Punktion sich zurückbildende (sog. sekundäre) Kammerwasserflüssigkeit im Zuckergehalte völlig gleich dem Blutplasma im selben Augenblicke sein. Auch die Menge des Eiweißes soll nach einer zweiten Punktion ansteigen können.

Die Kristallinse. Diejenige Substanz, welche die Linsenkapsel darstellt, ist von C. MÖRNER untersucht worden. Sie gehört nach ihm einer besonderen Gruppe von Proteinstoffen an, die er Membranine genannt hat. Die Membranine sind bei gewöhnlicher Temperatur in Wasser, Salzlösungen, verdünnten Säuren und Alkalien unlösliche Stoffe, die wie die Muzine beim Sieden mit einer verdünnten Mineralsäure eine reduzierende Substanz geben. Sie enthalten bleischwärenden Schwefel. Von dem MILLONschen Reagenze werden sie sehr schön rot gefärbt, geben aber mit konzentrierter Salzsäure oder dem Reagenze von ADAMKIEWICZ keine charakteristische Färbung. Von Pepsinchlorwasserstoffsäure oder Trypsinlösung werden sie sehr schwer gelöst. In der Wärme werden sie von verdünnten Säuren und Alkalien gelöst. Das Membranin der Linsenkapsel enthält 14,10% N und 0,83% S und es ist weniger schwer löslich als dasjenige der DESCHEMETSchen Haut.

Die Hauptmasse der festen Stoffe der Kristallinse besteht aus Eiweißstoffen, deren Natur durch die Untersuchungen von C. MÖRNER⁵ näher ermittelt worden ist. Diese Eiweißstoffe sind teils in verdünnter Salzlösung unlöslich und teils darin löslich.

Das unlösliche Eiweiß. Die Linsenfasern bestehen aus einer in Wasser und Salzlösung unlöslichen Eiweißsubstanz, die von MÖRNER Albumoid genannt wird. Das Albumoid löst sich leicht in sehr verdünnten Säuren oder Alkalien. Die Lösung in Kalilauge von 0,1% ähnelt sehr einer Alkalialbuminatlösung, gerinnt aber nach fast vollständiger Neutralisation und Zusatz von 8%

¹ MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18; PICARD, zit. nach GAMGEE, Physiol. Chem. 1, 454; RÄHLMANN, MALYS Jahresb. 6, 219; PAUTZ, Zeitschr. f. Biol. 31. Hier findet man auch sehr vollständige Literaturangaben. ² Journ. of Physiol. 52. ³ Bioch. Zeitschr. 59. ⁴ Vgl. Chem. Zentralbl. (1921) III, S. 1257. ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 18. Hier findet man auch die einschlägige Literatur.

NaCl bei gegen 50° C. Das Albumoid hat folgende Zusammensetzung: C 53,12; H 6,8, N 16,62 und S 0,79%. Die Linsenfasern selbst enthielten 16,61% N und 0,77% S. Die inneren Teile der Linse sind bedeutend reicher an Albumoid als die äußeren. Die Menge des Albumoids in der ganzen Linse beträgt als Mittel etwa 48% von dem Gesamtgewichte der Eiweißstoffe der Linse.

Das lösliche Eiweiß besteht, abgesehen von einer geringen Menge Albumin, aus zwei Globulinen, dem α - und β -Kristallin. Diese zwei Globuline unterscheiden sich voneinander durch folgendes. Das α -Kristallin enthält 16,68% N und 0,56% S; das β -Kristallin dagegen bzw. 17,04 und 1,27%. Jenes gerinnt bei etwa + 72° C, dieses bei + 63° C. Außerdem wird das β -Kristallin aus salzfreier Lösung weit schwieriger und unvollständiger von Essigsäure oder Kohlensäure gefällt. Ferner soll nach JESS¹ die Zysteinreaktion mit Nitroprussidnatrium, welche die Linse stark gibt, in der Hauptsache an dem β -Kristallin gebunden sein. JESS hat auch den Gehalt der drei verschiedenen Proteine der Kristallinse (von Rindern) an verschiedenen Aminosäuren bestimmt; da aber diese Zahlen nicht mit den von Y. HIRIKATA² in der Gesamtlinsen von Rindern gefundenen zu vereinbaren sind, wird hier nur auf die Originalaufsätze hingewiesen.

Keines der beiden Globuline wird von NaCl im Überschuß, sei es bei Zimmer-temperatur oder bei + 30° C gefällt. Dagegen fallen Magnesium- oder Natriumsulfat in Substanz bei der letztgenannten Temperatur die beiden Globuline vollständig. Diese zwei Globuline sind nicht gleichförmig in der Linsenmasse verteilt. Die Menge des α -Kristallins nimmt nämlich in der Linse von außen nach innen ab, die des β -Kristallins dagegen umgekehrt von außen nach innen zu.

Als Mittelzahlen von vier Analysen hat LAPTSCHINSKY³ für die Linse von Rindern folgende Zusammensetzung, auf 1000 Teile berechnet, gefunden:

Eiweißstoffe	349,3
Lezithin	2,3
Cholesterin	2,2
Fett	2,9
Lösliche Salze	5,3
Unlösliche Salze	2,4

Der Gehalt der frischen, wasserhaltigen Linse von Rindern an den verschiedenen Eiweißstoffen ist nach MÖRNER folgender:

Albumoid (Linsenfasern)	170/100
β -Kristallin	110 „
α -Kristallin	68 „
Albumin	2 „

Nach A. JESS⁴ ist bei jungen Individuen die Relation Kristalline : Albumoid = 82:18, im Alter dagegen wie 41:59. Im senilen Katarakt wird nach ihm jedenfalls die Menge der Kristalline vermindert und die des Albumoides vermehrt.

Die Kristallinse enthält sowohl Phosphatide wie Cholesterin, und zwar das letztere besonders im hohen Alter.

Das **Kornealgewebe** ist schon früher abgehandelt worden (S. 429). Die **Sklerotika** ist noch nicht näher untersucht, liefert aber Chondroitinschwefelsäure (siehe Kapitel 2 und 10), und die **Chorioidea** ist hauptsächlich nur durch ihren Gehalt an Farbstoff, Melanin (vgl. Kapitel 16), von Interesse.

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 110 u. 122. ² Journ. of biol. Chem. 51. ³ PFLÜGERS Arch. 13. ⁴ Zeitschr. f. Biol. 61.

Die Tränen bestehen aus einer wasserhellen, alkalisch reagierenden Flüssigkeit von salzigem Geschmack. Nach den Analysen von LERCH¹ enthalten sie 982⁰/₁₀₀ Wasser, 18⁰/₁₀₀ feste Stoffe mit 5⁰/₁₀₀ Albumin und 13⁰/₁₀₀ NaCl.

Die Flüssigkeiten des inneren Ohres.

Die Peri- und Endolymphe sind alkalische Flüssigkeiten, welche nebst Salzen — in derselben Menge wie in den Transsudaten — Spuren von Eiweiß und bei gewissen Tieren (Dorsch) angeblich auch Muzin enthalten. Die Menge des Muzins soll größer in der Peri- als in der Endolymphe sein.

Die Otholithen enthalten 745—795⁰/₁₀₀ anorganische Substanz, hauptsächlich kristallisiertes Kalziumkarbonat. Die organische Substanz soll dem Muzin am meisten ähnlich sein.

¹ Zit. nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl., S. 401.

Dreizehntes Kapitel.

Die Fortpflanzungsorgane.

a) Männliche Geschlechtsabsonderungen.

Die Hoden sind chemisch wenig untersucht. In den Hoden von Tieren hat man Eiweißstoffe verschiedener Art, Serumalbumin, Alkaliaalbuminat (?) und einen der hyalinen Substanz ROVIDAS verwandten Eiweißkörper, ferner Leuzin, Tyrosin, Kreatin, Purinbasen, Cholesterin, Lezithin, Inosit und Fett gefunden. Bezüglich des Vorkommens von Glykogen sind die Angaben etwas widersprechend. In den Hoden von Vögeln hat DARESTE¹ stärkeähnliche Körnchen gefunden, die mit Jod, obgleich nur schwierig, blau gefärbt werden können.

Bei Hodenautolyse fand LEVENE² Tyrosin, Alanin, Leuzin, Aminobuttersäure, Amino-valeriansäure, α -Prolin, Phenylalanin, Asparaginsäure, Glutaminsäure und Hypoxanthin. Pyrimidin- und Hexonbasen konnten nicht nachgewiesen werden.

Der Samen ist als ejakulierte Flüssigkeit weiß oder weißlich gelb, dickflüssig, klebrig, von milchigem Aussehen mit weißlichen, undurchsichtigen Klümpchen. Das milchige Aussehen rührt von den Samenfäden her. Der Samen ist schwerer als Wasser, eiweißhaltig, von neutraler oder schwach alkalischer Reaktion und eigentümlichem spezifischem Geruch. Bald nach der Ejakulation wird der Samen gallertähnlich, als ob er geronnen wäre, wird dann aber wieder dünnflüssig. Mit Wasser verdünnt, setzt er weiße Flöckchen oder Fetzen ab (HENLES Fibrin). Nach den Analysen von SLOWTZOFF³ enthält der Samen des Menschen als Mittel 96,8⁰/₁₀₀ feste Stoffe mit 9⁰/₁₀₀ anorganischer und 87,8⁰/₁₀₀ organischer Substanz. Die Menge der Proteinsubstanzen war im Mittel 22,6⁰/₁₀₀ und die der ätherlöslichen Stoffe 1,69⁰/₁₀₀. Die Proteinsubstanzen bestehen aus Nukleoproteid, Spuren von Muzin, Albumin und albumoseähnlicher Substanz (schon früher von POSNER gefunden). Nach CAVAZZANI enthält der Samen verhältnismäßig viel Nukleon, mehr als irgend ein Organ. v. HOFMANN fand im menschlichen Sperma ein Protamin, das bei der Spaltung Arginin und vielleicht auch Lysin liefert⁴. Die Mineralstoffe bestehen hauptsächlich aus Kalziumphosphat und ziemlich viel Chlornatrium. Kalium kommt in nur geringer Menge vor.

Der Samen in dem Vas deferens unterscheidet sich von dem ejakulierten Samen hauptsächlich dadurch, daß ihm der eigentümliche Geruch fehlt. Dieser

¹ Compt. rend. 74. ² Amer. Journ. of Physiol. 11. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 35.
⁴ POSNER, Berl. klin. Wochenschr. 1888, Nr. 21 und Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1890, S. 497; CAVAZZANI, Bioch. Zentralbl. I, 502 und Zentralbl. f. Physiol. 19; v. HOFMANN, Zit. nach Bioch. Zentralbl. 9, 206.

letztere rührt nämlich von der Beimengung des Prostatasekretes her. Das Sekret der Prostata, welches nach IVERSEN ein milchiges Aussehen und gewöhnlich eine alkalische, nur sehr selten eine neutrale Reaktion hat, enthält kleine Mengen Eiweiß, besonders Nukleoproteide neben fibrinogen- und muzinähnlicher Substanz (STERN) und Mineralstoffe, besonders NaCl¹. Außerdem enthält es das Enzym Vesikulase (vgl. unten), Lecithin, Cholin (STERN) und eine Verbindung, welche die sog. BÖTTCHERSchen Spermakristalle ergibt. Diese sind nach SCHREINER² eine Verbindung von Phosphorsäure und einer Base, Spermin (C₂H₅N). Dieselben treten auch beim langsamen Eintrocknen von Sperma auf und sind außerdem an in Alkohol aufbewahrten anatomischen Präparaten beobachtet worden. Über die Natur des Spermins ist man indessen nicht einig. Die BÖTTCHERSchen Spermakristalle sollen nach F. WREDE und E. BANIK rein anorganisch sein (ein durch Alkohol ausgefälltes Natriumphosphat)³, und für das Spermin, das WREDE aus Menschengesperma hergestellt hat, findet er die Formel C₁₀H₂₆N₄. Die freie Base wurde nicht analysiert, wohl aber kristallisierende Verbindungen mit Platinchlorid, Goldchlorid, Pikrinsäure, Pikrolonsäure sowie eine durch Einwirkung von m-Nitrobenzoylchlorid erhaltene Verbindung⁴.

Durch Zusatz von Jodjodkalium zum Sperma kann man charakteristische dunkelbraun oder blauschwarz gefärbte Kriställchen erhalten, die FLORENCEsche Spermareaktion, welche man vielfach als eine Reaktion auf Spermin aufgefaßt hat. Nach BOCARIUS⁵ soll diese Reaktion jedoch von dem Cholin herrühren.

Nach CAMUS und GLEY⁶ hat bei einigen Nagern die Prostataflüssigkeit die Fähigkeit, den Inhalt der Samenblasen zum Gerinnen zu bringen. Diese Fähigkeit soll durch eine besondere Fermentsubstanz (Vesikulase) der Prostataflüssigkeit bedingt sein.

Die Samenfäden (Spermatozoen) des Menschen zeigen eine große Resistenz gegen chemische Reagenzien überhaupt. Sie lösen sich nicht vollständig in konzentrierter Schwefelsäure, Salpetersäure, Essigsäure oder siedend heißer Sodalösung. Von einer siedend heißen Lösung von Ätzkali werden sie jedoch gelöst. Sie widerstehen der Fäulnis und nach dem Eintrocknen können sie mit Erhaltung ihrer Form von einer 1%igen Kochsalzlösung wieder aufgeweicht werden. Bei vorsichtigem Erhitzen kann man nach dem Glühen eine Asche erhalten, in welcher die Formen der Spermatozoen noch zu erkennen sind. Die Menge der Asche ist etwa 50%₀₀ und sie besteht zum größten Teil, $\frac{3}{4}$, aus Kaliumphosphat.

Die Samenfäden zeigen bekanntlich Bewegungen, deren Ursache indessen noch nicht aufgeklärt ist. Diese Bewegungen können sehr lange, unter Umständen in der Leiche mehrere Tage nach dem Tode und in dem Sekrete des Uterus angeblich länger als eine Woche andauern. Saure Flüssigkeiten heben die Bewegungen auf, ohne die Spermatozoen zu töten; von mehreren Metallsalzen, Antiseptizis, Alkohol, Äther usw. wird die Bewegung vernichtet. In schwach alkalischen Flüssigkeiten, namentlich in alkalisch reagierenden tierischen Sekreten wie auch in passend verdünnten Neutralsalzlösungen erhält sich dagegen die Bewegung längere Zeit⁷.

Die Spermatozoen sind Kernbildungen und dementsprechend sind sie auch reich an Nukleinsäure, die in den Köpfen enthalten ist. Die Schwänze enthalten Eiweiß und sind außerdem reich an Lecithin, Cholesterin und Fett, welche Stoffe nur in sehr geringen Mengen (wenn überhaupt) in den Köpfen vorkommen. Die Schwänze scheinen in ihrer Zusammensetzung den marklosen Nerven oder dem Achsenzylinder am nächsten verwandt zu sein. Die Köpfe enthalten bei allen bisher untersuchten Tierarten Nukleinsäure, die bei Fischen teils mit Protaminen

¹ IVERSEN, Nord. med. Ark. 6, auch MALYS Jahresb. 4, 358; STERN, Bioch. Zentralbl. I, 748. ² Annal. de Chem. u. Pharm. 194. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 131, 52 (1923). ⁴ Ebenda 138, 119 (1924). ⁵ Über die sog. FLORENCEsche Spermareaktion vgl. man unter anderen POSNER, Berl. klin. Wochenschr. 1897 und RICHTER, Wien. klin. Wochenschr. 1897; BOCARIUS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 34. ⁶ Compt. rend. soc. biol. 48, 49. ⁷ Vgl. G. GÜNTHER, PFLÜGERS Arch. 118.

und teils mit Histonen verbunden ist. Bei anderen Tieren, wie beim Stier und Eber, kommen neben der Nukleinsäure eiweißartige Substanzen, aber kein Protamin vor.

Unsere Kenntnis von der chemischen Zusammensetzung der Spermatozoen verdanken wir in erster Linie den wichtigen Untersuchungen MIESCHERS¹ über die Lachsmilch. Die Zwischenflüssigkeit der Spermatozoen ist beim Rheinlachs eine verdünnte Salzlösung, die 1,3—1,9⁰/₁₀₀ organische und 6,5—7,6⁰/₁₀₀ anorganische Stoffe enthält. Die letzteren bestehen vorwiegend aus Natriumchlorid und -karbonat nebst etwas Kaliumchlorid und -sulfat. Sie enthält ferner nur Spuren von Eiweiß, aber kein Pepton (Albumose). Die festen Stoffe der Schwänze bestanden aus 419⁰/₁₀₀ Eiweiß, 318,3⁰/₁₀₀ Lezithin und 262,7⁰/₁₀₀ Fett und Cholesterin. Die mit Alkoholäther erschöpften Köpfe enthielten rund 960⁰/₁₀₀ nukleinsaures Protamin, welches indessen nicht gleichmäßig, sondern derart verteilt sein soll, daß die äußere Schicht aus basischem und das Innere dagegen aus saurem nukleinsaurem Protamin besteht. Außer dem nukleinsauren Protamin können also die Köpfe höchstens sehr geringfügige Mengen organischer Substanz enthalten. Als eine solche ist zu nennen eine stickstoffhaltige eisenreiche Substanz, welche die MILLONsche Reaktion gab und welche von MIESCHER Karyogen genannt wurde. Das unreife, in der Entwicklung begriffene Lachssperma enthält zwar auch Nukleinsäure, aber dagegen kein Protamin, sondern eine Eiweißsubstanz, „Albuminose“, die vielleicht eine Vorstufe des Protamins darstellt. Über die Protamine anderer Fischarten siehe S. 85 ff.

Für ein Verständnis der Befruchtung und der Entwicklung des Eies hat die chemische Untersuchung der Spermatozoen noch keine Anhaltspunkte geliefert.

Prostataskonkremente gibt es zweierlei Art. Die einen sind sehr klein, meistens oval mit konzentrischen Schichten. Bei jüngeren, nicht aber bei älteren Personen werden sie von Jod blau gefärbt (IVERSEN)². Die anderen stellen größere, bisweilen stecknadelkopfgroße, überwiegend aus Kalziumphosphat (etwa 700⁰/₁₀₀) mit nur einer geringen Menge — gegen 160⁰/₁₀₀ — organischer Substanz bestehende Konkreme dar.

Außer der Herstellung des Samens kommt den Hoden auch eine innere Sekretion zu, welche von den sog. interstitiellen oder LEYDIGSchen Zellen (der sog. männlichen Pubertätsdrüse) ausgehen soll (STEINACH). Diese innere Sekretion beschleunigt die Pubertät und steigert den Geschlechtstrieb. Mittelst Durchschneiden der Samenwege sowie durch Transplantation lebenden Hodengewebes soll nach STEINACH und Mitarbeitern sowohl an Tieren wie an Menschen Neubelebung der Pubertätsdrüse erfolgen, wodurch eine Verjüngung alternder Individuen erzeugt wird³. Obwohl die Ergebnisse STEINACHS bezüglich Durchschneidung der Samenwege und Transplantation durch spätere Forscher im großen und ganzen bestätigt worden sind, scheint man nicht darüber einig zu sein, daß die sog. interstitiellen Zellen dabei eine Rolle spielen⁴.

b) Weibliche Fortpflanzungsorgane.

Das Stroma der Eierstöcke bietet vom physiologisch-chemischen Gesichtspunkte aus wenig Interesse dar, und der wichtigste Bestandteil des Ovariums, der GRAAFsche Follikel mit dem Ei, hat bisher noch nicht Gegenstand einer genaueren chemischen Untersuchung werden können. Die Flüssigkeit in den

¹ Vgl. die Abhandlungen von MIESCHER in „Die histochemischen und physiologischen Arbeiten von FRIEDRICH MIESCHER, gesammelt und herausgegeben von seinen Freunden“ (Leipzig, Vogel 1897). ² l. c. ³ Verjüngung durch experimentelle Neubildung der alternden Pubertätsdrüse. Berlin 1920, Ber. über d. ges. Physiol. 2, 503. ⁴ Siehe hierüber R. MEYER, Zentralbl. f. Gynäkol. 45, 593 (1921); H. STIEVE, Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgeschichte 23; Anat. Anzeiger 54, 63 (1921); C. STERNBERG, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 69, 262 (1921); J. BENOIR, Compt. rend. soc. biol. 88, 202, 205 (1923); K. SAND, Endokrinology 7, 273 (1923), Journ. d'Urol. 15, 431 (1923); V. PETTINARI, Arch. per le scienze med. 46, 338 (1924).

Follikeln (der Kühe) enthält nicht, wie man angegeben hat, die in gewissen pathologischen Ovarialflüssigkeiten gefundenen eigentümlichen Stoffe, Paralbumin oder Metalbumin, sondern scheint eine seröse Flüssigkeit zu sein. Die Narben der geborstenen Follikeln, die Corpora lutea, sind gelb gefärbt. In denselben haben bereits frühere Forscher einen kristallisierenden Farbstoff gefunden. Durch neuerdings ausgeführte Untersuchungen von ESCHER ist es sicher gestellt worden, daß daselbst ein kristallisierender Kohlenwasserstoff ($C_{40}H_{56}$) vorkommt, welcher mit dem Karotin der Karotten und des grünen Blattes identisch zu sein scheint. Die Farbe der Kristalle sowie die der konzentrierten Lösungen ist rotorange. Das Karotin ist zum Unterschiede von dem gelben Farbstoff des Eigelbs, dem Lutein, das eine andere Formel besitzt (S. 498) in Alkohol schwer, aber in Petroleumäther leicht löslich¹.

Von besonderem pathologischen Interesse sind die in den Ovarien oft vorkommenden Zysten, welche je nach ihrer verschiedenen Art und Abstammung einen wesentlich verschiedenen Inhalt haben können.

Die serösen Zysten (Hydrops folliculorum GRAAFII), welche durch eine Dilatation des GRAAFSchen Follikels entstehen, enthalten eine vollkommen seröse Flüssigkeit, deren spez. Gewicht 1,005—1,022 beträgt. Ein spez. Gewicht von 1,020 ist weniger gewöhnlich. Meistens ist das spez. Gewicht niedriger, 1,005—1,014, mit einem Gehalte an festen Stoffen von 10—40‰. Soweit man bisher gefunden hat, scheint der Inhalt dieser Zysten von anderen serösen Flüssigkeiten nicht wesentlich verschieden zu sein.

Die Kolloid- oder Mukoidkystome, welche aus den PFLÜGERSchen Epithelschläuchen sich entwickeln, können einen Inhalt von sehr wechselnder Beschaffenheit haben.

In kleinen Zysten findet man bisweilen eine halbfeste, durchsichtige oder höchstens etwas trübe oder opalisierende Masse, welche erstarrtem Leime oder einer zitternden Gallerte ähnelt und welche auf Grund ihrer physikalischen Beschaffenheit Kolloid genannt worden ist. In anderen Fällen enthalten die Zysten eine dickflüssige, zähe Masse, welche zu langen Fäden ausgezogen werden kann, und je nachdem diese Masse in den verschiedenen Zysten mehr oder weniger mit seröser Flüssigkeit verdünnt ist, kann der Inhalt eine sehr wechselnde Konsistenz zeigen. In anderen Fällen endlich enthalten auch die kleinen Zysten eine dünne, wässrige Flüssigkeit. Die Farbe des Inhaltes ist auch sehr wechselnd. In einigen Fällen ist der Inhalt bläulichweiß, opalisierend, in anderen gelb, gelbbraun oder gelblich mit einem Stich ins Grünliche. Oft ist der Inhalt durch zersetzten Blutfarbstoff mehr oder weniger stark schokolade- oder rotbraun gefärbt. Die Reaktion ist alkalisch oder beinahe neutral. Das spez. Gewicht, welches bedeutend schwanken kann, ist meistens 1,015—1,030, kann aber in selteneren Fällen einerseits 1,005—1,010, andererseits 1,050—1,055 betragen. Der Gehalt an festen Stoffen ist sehr schwankend. In seltenen Fällen beträgt er nur 10 bis 20‰; gewöhnlich wechselt er jedoch zwischen 50—70—100‰. In seltenen Fällen hat man auch 150—200‰ feste Stoffe gefunden.

Als Formelemente hat man gefunden: rote und farblose Blutkörperchen, Körnchenzellen, teils fettdegenerierte Epithelzellen und teils große sog. GLUGESche Körperchen, feinkörnige Massen, Epithelzellen, Cholesterinkristalle und Kolloidkörperchen — große, kreisrunde, stark lichtbrechende Gebilde.

Wenn also der Inhalt der Kolloid- oder Mukoidkystome eine sehr wechselnde Beschaffenheit haben kann, so zeichnet er sich jedoch in den meisten

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 83, 198 (1912).

Fällen durch eine stark schleimige oder fadenziehende Konsistenz, eine grau-gelbe, schokoladebraune oder bisweilen weißgraue Farbe und ein verhältnismäßig hohes spez. Gewicht, 1,015—1,025, aus. Eine solche Flüssigkeit zeigt gewöhnlich keine spontane Fibringerinnung.

Als für diese Kystome charakteristische Bestandteile hat man das Kolloid, das Meta- und Paralbumin betrachtet.

Kolloid. Dieser Name bezeichnet eigentlich keine chemisch charakterisierbare Substanz, sondern eher nur eine bestimmte physikalische, an Leimgallerte erinnernde Beschaffenheit des Geschwulstinhaltes. Das Kolloid ist als krankhaftes Produkt in mehreren Organen gefunden worden.

Das Kolloid ist eine gallertähnliche, in Wasser und Essigsäure nicht lösliche Masse, welche von Alkali gelöst wird und dabei in der Regel eine von Essigsäure oder von Essigsäure und Ferrozyankalium nicht fällbare Flüssigkeit gibt. Ein solches Kolloid ist von PFANNENSTIEL¹ als Pseudomuzin β bezeichnet worden. Zuweilen findet man indessen auch ein Kolloid, welches, wenn es mit höchst verdünntem Alkali behandelt wird, eine muzinähnliche Lösung gibt. Das Kolloid ist dem Muzin nahe verwandt und wird von einigen Forschern als ein verändertes Muzin angesehen. Ein von PANZER analysiertes Eierstockkolloid enthielt 931^{0/00} Wasser, 57^{0/00} organische Substanz und 12^{0/00} Asche. Die elementäre Zusammensetzung war C 47,27, H 5,86, N 8,40, S 0,79, P 0,54 und Asche 6,43^{0/0}. Ein in den Lungen gefundenes, von WURTZ² analysiertes Kolloid enthielt C 48,09, H 7,47, N 7,00, O (+ S) 37,44^{0/0}. Kolloid verschiedenen Ursprunges scheint jedoch eine ungleiche Zusammensetzung zu haben.

Metalbumin. Unter diesem Namen hat SCHERER³ eine von ihm in einer Ovarialflüssigkeit gefundene Proteinsubstanz beschrieben. Das Metalbumin wurde von SCHERER als ein Eiweißstoff betrachtet; es gehört aber der Muzin-Gruppe an und ist aus diesem Grunde von HAMMARSTEN⁴ Pseudomuzin genannt worden.

Pseudomuzin. Dieser Stoff, welcher wie die Muzine, beim Sieden mit Säuren eine reduzierende Substanz gibt, ist ein Mukoid, dessen Zusammensetzung nach HAMMARSTEN folgende ist: C 49,75, H 6,98, N 10,28, S 1,25, O 31,74^{0/0}. Mit Wasser gibt das Pseudomuzin schleimige, fadenziehende Lösungen, und diese Substanz ist es, welche vorzugsweise dem flüssigen Inhalte der Ovarialkystome seine typische fadenziehende Beschaffenheit verleiht. Die Lösungen gerinnen beim Sieden nicht, sondern werden dabei nur milchig opalisierend. Zum Unterschiede von Muzinlösungen werden die Pseudomuzinlösungen von Essigsäure nicht gefällt. Mit Alkohol geben sie eine grobflockige oder faserige, selbst nach längerem Aufbewahren unter Alkohol in Wasser noch lösliche Fällung.

Das Paralbumin ist eine andere, von SCHERER entdeckte, in Ovarialflüssigkeiten vorkommende und auch in Aszitesflüssigkeiten bei gleichzeitiger Gegenwart von Ovarialzysten und Berstung derselben gefundene Substanz. Sie ist indessen nur ein Gemenge von Pseudomuzin mit wechselnden Mengen Eiweiß, und die Reaktionen des Paralbumins sind dementsprechend auch etwas wechselnd.

MITJUKOFF⁵ hat aus einer Ovarialzyste ein Kolloid isoliert, dessen Zusammensetzung C 51,76, H 7,76, N 10,7, S 1,09 und O 28,69^{0/0} war und welches von Muzin und Pseudomuzin sich dadurch unterschied, daß es schon vor dem Sieden mit einer Säure die FEHLINGSche Lösung reduzierte. Hierbei ist indessen zu bemerken, daß auch das Pseudomuzin beim Sieden mit hinreichend starkem Alkali oder bei Anwendung von konzentrierter Lauge sich spaltet

¹ Arch. f. Gynäk. 38. ² PANZER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28; WURTZ bei LEBERT, Beitr. zur Kenntnis des Gallertkrebses; VIRCHOWS Arch. 4. ³ Verh. d. physik.-med. Gesellsch. in Würzburg 2 und Sitz.-Ber. d. physik.-med. Gesellsch. in Würzburg für 1864 u. 1865; Nr. 6 in der Würzb. med. Zeitschr. 7. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 6. ⁵ K. MITJUKOFF, Arch. f. Gynäk. 49.

und eine Reduktion bewirken kann. Diese Reduktion ist indessen, gegenüber der nach vorgängigem Erhitzen mit einer Säure auftretenden, nur schwach. Die von MITJUKOFF isolierte Substanz wurde Paramuzin genannt.

Sowohl das Pseudomuzin, wie das Kolloid sind Mukoidsubstanzen und das aus ihnen erhaltliche Kohlehydrat ist, wie namentlich FR. MÜLLER, NEUBERG und HEYMANN¹ gezeigt haben, Glukosamin (Chitosamin). Aus dem Pseudomuzin erhielt ZÄNGERLE² 30% Glukosamin, und NEUBERG und HEYMANN haben es wahrscheinlich gemacht, daß Glukosamin das einzige, am Aufbau dieser Substanzen regelmäßig beteiligte Kohlehydrat ist. Es liegen allerdings auch Angaben über das Vorkommen von Chondroitinschwefelsäure (oder einer verwandten Säure) in Pseudomuzin oder Kolloid vor (PANZER); aber ein solches Vorkommen kann nach der Erfahrung HAMMARSTENS wenigstens kein konstantes sein.

Als hydrolytische Spaltungsprodukte des Pseudomuzins hat OTORI außer Kohlehydratderivaten wie Lävulinsäure und Huminsubstanzen, Leuzin, Tyrosin, Glykokoll, Asparagin- und Glutaminsäure, Valeriansäure, Arginin, Lysin und Guanidin erhalten. Die Menge des Guanidins war, wie es scheint, größer als daß sie von dem Arginin allein herrühren könnte, und dieser Stoff stammte deshalb vielleicht auch von einem anderen Komplex her. Aus einem Kolloid, welches als Paramuzin sich verhielt, bekam PREGL³ bei der Hydrolyse kein Glykokoll und nur Spuren von Diaminosäuren, aber sonst dieselben Aminosäuren wie OTORI und außerdem Alanin, Prolin, Phenylalanin und Tryptophan.

Der Nachweis des Metalbumins und Paralbumins ist selbstverständlich gleichbedeutend mit dem Nachweise des Pseudomuzins. Eine typische, pseudomuzinhaltige Ovarialflüssigkeit ist in der Regel durch ihre physikalische Beschaffenheit hinreichend charakterisiert, und nur in dem Falle, daß in einer hauptsächlich serösen Flüssigkeit sehr kleine Mengen von Pseudomuzin enthalten sind, dürfte eine besondere chemische Untersuchung nötig werden. Man verfährt dabei auf folgende Weise. Das Eiweiß entfernt man durch Erhitzen zum Sieden unter Essigsäurezusatz, das Filtrat konzentriert man stark und fällt mit Alkohol. Den Niederschlag, ein Umwandlungsprodukt des Pseudomuzins, wäscht man sorgfältig mit Alkohol aus und löst ihn dann in Wasser. Ein Teil der Lösung wird mit Speichel bei Körpertemperatur digeriert und dann auf Zucker (von Glykogen oder Dextrin herrührend) geprüft. Bei Gegenwart von Glykogen führt man dieses mit Speichel in Zucker über, fällt noch einmal mit Alkohol und verfährt dann wie bei Abwesenheit von Glykogen. In diesem letztgenannten Falle setzt man nämlich der Lösung des Alkoholniederschlags in Wasser erst Essigsäure zu, um etwa vorhandenes Muzin auszufällen. Ein entstandener Niederschlag wird dann abfiltriert, das Filtrat mit 2% HCl versetzt und im Wasserbade einige Zeit erwärmt, bis die Flüssigkeit stark braun gefärbt worden ist. Bei Gegenwart von Pseudomuzin gibt die Lösung dann die TROMMERSche Probe.

Übrige Proteinstoffe, welche man angeblich in Zystenflüssigkeiten gefunden hat, sind Serumglobulin und Serumalbumin, Pepton (?), Muzin und Muzinpepton (?). Fibrin kommt nur in Ausnahmefällen vor. Die Menge der Mineralstoffe beträgt als Mittel gegen 10‰. Die Menge der Extraktivstoffe (Cholesterin und Harnstoff) und des Fettes beträgt gewöhnlich 2–4‰. Die übrigen festen Stoffe, welche also die Hauptmasse ausmachen, sind Eiweißkörper und Pseudomuzin.

Die intraligamentären, papillären Zysten enthalten eine gelbe, gelbgrüne oder braungrünliche Flüssigkeit, welche entweder gar kein oder nur sehr wenig Pseudomuzin enthält. Das spez. Gewicht ist im allgemeinen ein ziemlich hohes, 1,032–1,036, mit 90–100‰ festen Stoffen. Die Hauptbestandteile sind die Eiweißkörper des Blutserums.

¹ MÜLLER, Verh. d. Naturf.-Gesellsch. in Basel 12, Heft 2; NEUBERG und HEYMANN, Hofmeisters Beiträge 2. Vgl. ferner LEATHES, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 43. ² Münch. med. Wochenschr. 1900. ³ OTORI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 42 u. 43; PREGL ebenda 58.

Die seltenen **Tuboovarialzysten** enthalten in der Regel eine wasserdünne, seröse, nicht pseudomuzinhaltige Flüssigkeit.

Die **Parovarialzysten** oder die Zysten der *Ligamenta lata* können eine sehr bedeutende Größe erreichen. Im allgemeinen und bei ganz typischer Beschaffenheit ist der Inhalt eine wasserdünne, höchstens sehr blaß gelbgefärbte, wasserhelle oder nur wenig opalisierende Flüssigkeit. Das spez. Gewicht derselben ist niedrig, 1,002—1,009, und der Gehalt an festen Stoffen nur 10 bis 20⁰/₁₀₀. Pseudomuzin kommt bei typischer Beschaffenheit nicht vor. Eiweiß fehlt bisweilen, und wenn es vorkommt, ist seine Menge regelmäßig eine sehr kleine. Die Hauptmasse der festen Stoffe besteht aus Salzen und Extraktivstoffen. In Ausnahmefällen kann die Flüssigkeit jedoch eiweißreich sein und ein hohes spez. Gewicht zeigen.

Bezüglich der quantitativen Zusammensetzung der verschiedenen Kystomflüssigkeiten kann auf die Arbeit von OERUM¹ verwiesen werden.

Das Fett der Dermoidzysten ist von E. LUDWIG und R. v. ZEYNEK untersucht worden. Sie fanden, außer ein wenig Arachinsäure, Olein-, Stearin-, Palmitin- und Myristinsäure, Zetylalkohol und eine cholesterinähnliche Substanz. Bezüglich des Vorkommens von Zetylalkohol vgl. man jedoch die Arbeit von AMESDER² Kapitel 4, S. 184.

Das von SOLLMANN³ untersuchte Kolloid eines Uterusfibromes enthielt ein wasserlösliches Pseudomuzin und ein wasserunlösliches Kolloid (Paramuzin), die indessen beide gegen Alkohol etwas anders als die entsprechenden Substanzen aus Ovarialzysten sich verhielten.

Auch von den Ovarien geht eine innere Sekretion aus, welche an den sog. Theca-luteinzellen (der sog. weiblichen Pubertätsdrüse) gebunden sein soll. Dieser Drüse kommt nach STEINACH eine Wirkung analog der sog. männlichen Pubertätsdrüse zu. Wenn man einem infantilen kastrierten Individuum die Keimdrüse des entgegengesetzten Geschlechtes einpflanzt, wird eine Hemmung der eigenen Geschlechtsmerkmale und eine Förderung der entgegengesetzten sowohl in somatischer wie psychischer Beziehung herbeigeführt. Hohe Temperaturen sowie auch andere äußere Bedingungen können die Entwicklung der Pubertätsdrüsen und der durch sie hervorgerufenen inneren Sekretionen fördern⁴. Über die Bedeutung der Theca-luteinzellen für die innere Sekretion der Ovarien scheinen indessen die Ansichten streitig zu sein⁵.

Das Ei.

Die kleinen Eier des Menschen und der Säugetiere können aus leicht ersichtlichen Gründen kaum Gegenstand einer eingehenden Untersuchung werden. Bisher hat man auch hauptsächlich die Eier von Vögeln, Amphibien und Fischen, vor allem aber das Hühnerei, untersucht. Mit den Bestandteilen des letzteren werden wir uns auch hier beschäftigen.

Der Dotter des Hühneriees. In dem sog. weißen Dotter, welcher die Keimscheibe mit einem bis zum Zentrum des Dotters (Lutebra) reichenden Fortsatze derselben und ferner eine zwischen Dotter und Dotterhaut befindliche Schicht bildet, hat man Eiweiß, Nuklein, Lecithin und Kalium nachgewiesen (LIEBERMANN)⁶. Das Vorkommen von Glykogen ist dagegen zweifelhaft. Die Dotterhaut besteht aus einem, dem Keratin in gewisser Hinsicht ähnlichen Albumoid (LIEBERMANN).

Die Hauptmasse des Eidotters — der Nahrungsdotter oder das Eigelb — ist eine dickflüssige, undurchsichtige, blaßgelbe oder orange gelbe, alkalisch

¹ Kemiske Studier over Ovariecystevedsker etc., Koebenhavn 1884. Vgl. auch MALY 14, 459. ² LUDWIG und v. ZEYNEK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 23; AMESDER ebenda 52; vgl. auch SALKOWSKI, Bioch. Zeitschr. 32, 341. ³ Amer. Gynecology, March, 1903. ⁴ ROUX, Arch. f. Entwicklungsmech. d. Org. 46, 391 (1920). ⁵ Siehe Fußnote 4, S. 491. ⁶ PFLÜGERS Arch. 43.

reagierende Emulsion von mildem Geschmack. Der Dotter enthält Vitellin, Lezithin, Cholesterin, Fett, Farbstoffe, Spuren von Neuridin (BIEGER)¹, Purinbasen (MESERNITZKI)², Glukose in sehr geringer Menge und Mineralstoffe. Das Vorkommen von Zerebrin und von stärkeähnlichen Körnchen (DARESTE)³ ist nicht ganz sicher bewiesen.

Im Eidotter hat man mehrere Enzyme gefunden, nämlich ein diastatisches (MÜLLER und MASUYAMA), ein glykolytisches (STEPANEK), welches bei Abwesenheit von Luft den Zucker in Alkoholgärung versetzt, bei Luftzutritt dagegen Kohlensäure und Milchsäure bildet, und endlich (WOHLGEMUTH) ein proteolytisches und ein lipolytisches⁴.

Ovovitellin. Dieser Stoff ist oft als ein Globulin aufgefaßt worden, ist aber ein Nukleoalbumin. Die Frage, in welcher Beziehung andere Proteinsubstanzen, welche, wie die Aleuronkristalle gewisser Samen und die sog. Dotterplättchen in den Eiern einiger Fische und Amphibien, dem Ovovitellin verwandt sein sollen, zu diesem Stoffe stehen, ist einer fortgesetzten Prüfung bedürftig.

Das Ovovitellin, wie man es bisher aus dem Eidotter dargestellt hat, ist nicht ein reiner Eiweißstoff, sondern enthält stets Lezithin. HOPPE-SEYLER fand in dem Vitellin 25% Lezithin, welches allerdings mit siedendem Alkohol entfernt werden kann; dabei wird aber das Vitellin verändert, und es ist darum auch wohl möglich, daß das Lezithin an das Vitellin chemisch gebunden sei (HOPPE-SEYLER)⁵. Nach OSBORNE und CAMPBELL ist das sog. Ovovitellin ein Gemenge verschiedener Vitellin-Lezithinverbindungen mit 15–30% Lezithin. Die vom Lezithin befreite Eiweißsubstanz ist in allen diesen Verbindungen dieselbe und soll konstant die folgende Zusammensetzung haben: C 51,24, H 7,16, N 16,38, S 1,04, P 0,94, O 23,24%. Diese Zahlen weichen indessen sehr bedeutend von denjenigen ab, welche GROSS für das nach anderer Methode, Fällung mit (NH₄)₂SO₄, dargestellte Vitellin fand, nämlich C 48,01, H 6,35, N 14,91–16,97, P 0,32–0,35, S 0,88, und die Zusammensetzung des Ovovitellins ist also noch nicht sicher bekannt. Außer dem Vitellin fand GROSS ein in salzhaltiger Lösung bei 76–77° C gerinnendes Globulin und PLIMMER⁶ ein von ihm „Livetin“ genanntes Protein, welches nur 0,1% P enthielt und mehr Monoaminosäuren, aber weniger Amid- und Diaminostickstoff als das Vitellin gab.

Bei der Pepsinverdauung des Ovovitellins erhielten OSBORNE und CAMPBELL ein Pseudonuklein mit schwankendem Phosphorgehalt, 2,52–4,19%. Aus dem Dotter hat BUNGE⁷ durch Verdauung mit Magensaft ein Pseudonuklein dargestellt, welches nach seiner Ansicht von großer Bedeutung für die Blutbereitung sein soll und aus diesem Grunde von ihm Hämatogen genannt worden ist. Dieses Hämatogen hatte folgende Zusammensetzung: C 42,11, H 6,08, N 14,73, S 0,55, P 5,19, Fe 0,29 und O 31,05%. Die Zusammensetzung kann jedoch selbst bei Anwendung derselben Darstellungsmethode nicht unbedeutend wechseln.

Das Vitellin ähnelt den Globulinen darin, daß es in Wasser unlöslich, in verdünnter Neutralsalzlösung dagegen (wenn auch nicht ganz klar) löslich ist. In Salzsäure von etwa 1% HCl, wie auch in sehr verdünnten Lösungen von Alkalien oder Alkalikarbonaten ist es ebenfalls löslich. Aus der salzhaltigen Lösung durch Verdünnung mit Wasser ausgefällt und einige Zeit mit Wasser in Berührung gelassen, wird das Vitellin nach und nach verändert und den Albuminaten ähnlicher. Die Gerinnungstemperatur der salzhaltigen (NaCl) Lösung

¹ Über Ptomaine, Berlin 1885. ² MESERNITZKI, Bioch. Zentralbl. I. S. 739. ³ Compt. Rend. 72. ⁴ MÜLLER und MASUYAMA, Zeitschr. f. Biol. 39; STEPANEK, Zentralbl. f. Physiol. 18, 188; WOHLGEMUTH in SALKOWSKI-Festschr. u. Zeitschr. f. physiol. Chem. 44. ⁵ Med.-chem. Unters. S. 216. ⁶ OSBORNE und CAMPBELL, Connect. agric. exp. Stat. 23; Ann. Rep. New Haven 1900; GROSS, Zur Kenntn. d. Ovovitellins, Inaug.-Dissert. Straßburg 1899; H. A. PLIMMER, Zit. nach chem. Zentralbl. 1908, 2, 1187. ⁷ Zeitschr. f. physiol. Chem. 9, 49; vgl. auch L. HUGOUNENQ und A. MOREL, Compt. Rend. 140 u. 141.

liegt bei $+70-75^{\circ}\text{C}$ oder, wenn man sehr rasch erwärmt, bei etwa 80°C . Von den Globulinen unterscheidet sich das Vitellin dadurch, daß es bei der Pepsinverdauung ein Pseudonuklein gibt. Von NaCl in Substanz wird es nicht gefällt, wenigstens nicht immer oder nur zum Teil. Das von GROSS isolierte Ovovitellin gab die Reaktion von MOLISCH. Aus dem Eigelb hat ferner NEUBERG¹ Glukosamin abspalten und als Norisozuckersäure identifizieren können; ob aber dieses Glukosamin von dem Vitellin oder irgend einem anderen Bestandteil des Eigelbs herrührt, läßt sich nicht sagen.

Die Darstellungsmethode des Ovovitellins ist in den Hauptzügen folgende: Das Eigelb schüttelt man vollständig mit Äther aus, löst den Rückstand in Kochsalzlösung von 10%, filtriert und scheidet das Vitellin durch reichlichen Wassereinsatz aus. Das Vitellin wird dann durch wiederholtes Auflösen in verdünnter Kochsalzlösung und Ausfällen mit Wasser gereinigt.

Das **Ichthulin**, welches in den Eiern von Karpfen und anderen Knochenfischen vorkommt, ist nach KOSSEL und WALTER eine bei der Verdünnung mit Wasser amorph ausfallende Modifikation des in den Karpfeneiern kristallinisch vorkommenden Ichthidins. Das Ichthulin wurde früher als ein Vitellin angesehen. Nach WALTER liefert es aber bei der Pepsinverdauung ein Pseudonuklein, welches beim Sieden mit Schwefelsäure ein reduzierendes Kohlehydrat gibt. Das Ichthulin hat folgende Zusammensetzung: C 53,42, H 7,63, N 15,63, O 22,19, S 0,41, P 0,43%. Es enthält auch Eisen. Das von LEVENE untersuchte Ichthulin aus Kabeljaueiern von der Zusammensetzung C 52,44, H 7,45, N 15,96, S 0,92, P 0,65, Fe + O 22,58 lieferte dagegen beim Sieden mit Säure keine reduzierende Substanz. Ähnlich verhielt sich das von HAMMARSTEN isolierte, reine Vitellin aus Barscheiern, welches äußerst leicht durch ein wenig Salzsäure derart verändert wird, daß es in typisches Nukleoalbumin übergeht. Das Kabeljauchthulin gab eine Parnaukleinsäure mit 10,34% Phosphor; diese Säure gab aber noch Eiweißreaktionen. Ein Vitellin aus den Froscheiern wird von MC CLENDON *Batrachiolin* genannt².

Außer Vitellin und den oben genannten Proteinen soll der Eidotter an gelblich auch Albumin enthalten.

Das Fett des Eidotters ist nach LIEBERMANN³ ein Gemenge von einem festen und einem flüssigen Fette. Das feste Fett besteht überwiegend aus Tripalmitin mit etwas Stearin. Bei Verseifung von dem eigentlichen Eiöle erhielt LIEBERMANN 40% Ölsäure, 38,04% Palmitin- und 15,21% Stearinsäure. Das Fett des Eidotters ist ärmer an Kohlenstoff als anderes Fett, was von einem Gehalte an Mono- und Diglyzeriden oder von einem Gehalte an einer kohlenstoffärmeren Fettsäure herrühren kann (LIEBERMANN). Die Zusammensetzung des Dotterfettes ist übrigens von der Nahrung abhängig, indem nämlich, wie HENRIQUES und HANSEN⁴ zeigten, das Nahrungsfett in das Ei übergehen kann.

Die Phosphatide des Eigelbs scheinen verschiedener Art zu sein. THIERFELDER und STERN fanden drei verschiedene Phosphatide. Das eine, welches in Alkohol-Äther löslich war, verhielt sich wie Lezithin. Das zweite war in Alkohol schwer, in Äther dagegen leicht löslich und enthielt 1,37% N und 3,96% P. Das dritte war ein in Äther schwer lösliches, aus heißem Alkohol beim Erkalten in Nadeln kristallisierendes Diaminophosphatid, welches 2,77% N und 3,22% P enthielt und den Schmelzpunkt $160-170^{\circ}$ hatte. FRÄNKEL und BOLLAFFIO⁵ fanden ebenfalls eine aus heißem Alkohol kristallisierbare, in Äther unlösliche Substanz mit 2,78% N und 2,18% P, die indessen ein Triaminomonophosphatid von der Formel $\text{C}_{84}\text{H}_{172}\text{N}_3\text{PO}_{15}$ und von ihnen Neottin genannt, sein soll. Endlich hat BARBIERI ein schwefelhaltiges Phosphatid, „Ovin“ genannt, mit 1,35% P, 3,66% N und 0,4% S, dargestellt. Die Beziehungen aller dieser Stoffe zueinander müssen näher studiert werden.

¹ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **34**. ² WALTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**; LEVENE ebenda **32**; HAMMARSTEN, Skand. Arch. f. Physiol. **17**; MC CLENDON, Amer. Journ. of Physiol. **25**; vgl. auch PLIMMER und SCOTT, Journ. chem. Soc. **93**. ³ PFLÜGERS Arch. **43**. ⁴ Skand. Arch. f. Physiol. **14**. ⁵ THIERFELDER und STERN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**; S. FRÄNKEL und BOLLAFFIO, Bioch. Zeitschr. **9**; BARBIERI, Compt. Rend. **145**.

Lutein. Unter der Benennung Lutein wurden früher mehrere gelbe oder orangerote, amorphe Farbstoffe zusammengeführt, welche im Eigelb und an mehreren anderen Orten des Tierorganismus, wie im Blutserum und serösen Flüssigkeiten, Fettgewebe, MilCHFETT, Corpora lutea und den Fettkügelchen der Retina sowie auch in verschiedenen Pflanzenteilen vorkommen (THUDICHUM). Unter diesen Stoffen ist nunmehr ein in Corpora lutea vorkommender von ESCHER in kristallisiertem, reinen Zustand erhalten worden (S. 492). Derselbe war in Alkohol schwer, aber in Petroleumäther leicht löslich und erwies sich als mit dem von WILLSTÄTTER und MIEG analysierten Pflanzenfarbstoff Karotin ($C_{40}H_{56}$) isomer oder vielleicht identisch. Das Lutein des Eidotters, das in Alkohol leichter als das Karotin und in Petroleumäther sehr schwer löslich ist, haben WILLSTÄTTER und ESCHER ebenfalls in reiner, kristallisierter Form hergestellt. Die Analyse ergab die Formel $C_{40}H_{56}O_2$. Wie bereits C. A. SCHUNCK fand, steht das Eidotterlutein zu einem gelben Farbstoff der Pflanzen, dem Xanthophyll, in naher Beziehung. Die von WILLSTÄTTER und ESCHER für das Lutein gefundene Formel war in der Tat dieselbe wie die vorher von WILLSTÄTTER und MIEG für das Xanthophyll gefundene. Auch stimmten die beiden Stoffe in anderen Beziehungen überein; nur war der Schmelzpunkt beider verschieden. Das Karotin einerseits und das Eigelblutein andererseits unterscheiden sich, abgesehen von den Formeln und der verschiedenen Löslichkeit, auch durch die Absorptionsspektra, die aber wiederum in verschiedenen Lösungsmitteln ungleich sich verhalten¹.

Die Beziehung der übrigen als Luteine bezeichneten Stoffe zueinander und zu dem Eidotterlutein ist unbekannt. Alle sind sie in Alkohol, Äther und Chloroform löslich. Von dem Gallenfarbstoffe, dem Bilirubin, unterscheiden sie sich dadurch, daß sie von alkalihaltigem Wasser aus ihrer Lösung in Chloroform nicht aufgenommen werden, daß sie ferner mit Salpetersäure, welche ein wenig salpetrige Säure enthält, nicht das charakteristische Farbenspiel des Gallenfarbstoffes, sondern eine blaue, rasch verschwindende Farbe geben. Die Luteine widerstehen der Wirkung von Alkalien, so daß sie nicht verändert werden, wenn man durch Verseifung das gleichzeitig anwesende Fett zu entfernen sich bemüht.

In den Eiern einer Wasserspinne (*Maja Squinado*) hat MALY² zwei eisenfreie Farbstoffe, einen roten, Vitellorubin, und einen gelben, Vitellolutein, gefunden. Von Salpetersäure, welche salpetrige Säure enthält, werden beide Farbstoffe blau und von konzentrierter Schwefelsäure schön grün gefärbt.

Die Mineralstoffe des Eidotters bestehen nach POLECK³ auf 1000 Teile Asche berechnet, aus Natron 51,2—65,7, Kali 80,5—89,3, Kalk 122,1—132,8, Bittererde 20,7—21,1, Eisenoxyd 11,90—14,5, Phosphorsäure 638,1—667,0 und Kieselsäure 5,5—14,0 Teilen. Am reichlichsten kommen also Phosphorsäure und Kalk und demnächst Kali, welches in etwas größerer Menge als das Natron sich vorfindet, vor. Diese Zahlen sind jedoch insofern nicht ganz richtig, als erstens im Dotter keine gelösten Phosphate vorkommen sollen (LIEBERMANN) und zweitens bei dem Einäschern Phosphorsäure und Schwefelsäure entstehen und das Chlor, welches in älteren Analysen auch fehlt, austreiben können.

Der Dotter eines Hühnereies wiegt etwa 12—18 g. Der Gehalt an Wasser und festen Stoffen beträgt nach PARKE⁴ 471,9⁰/₁₀₀, resp. 528,1⁰/₁₀₀. Unter den festen Stoffen fand er 156,3⁰/₁₀₀ Eiweiß, 3,53⁰/₁₀₀ lösliche und 6,12⁰/₁₀₀ unlösliche Salze. Die Menge des Fettes war nach PARKE 228,4⁰/₁₀₀, die des Lezithins, aus der Menge phosphorhaltiger organischer Substanz in dem Alkohol-Ätherextrakte berechnet, 107,2⁰/₁₀₀ und die des Cholesterins 17,5⁰/₁₀₀.

¹ THUDICHUM, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1869, S. 1; WILLSTÄTTER und MIEG, Ann. d. Chem. 355, 1 (1907); WILLSTÄTTER und ESCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 64, 47 (1909), 76, 214 (1911); SCHUNCK, vgl. Chem. Zentralbl. 1903, 2, 1195. ² Monatsh. f. Chem. 2. ³ Zit. nach v. GORUP-BESANZ, Lehrb. d. physiol. Chem., 4. Aufl., S. 740. ⁴ HOPPE-SEYLER, Med.-chem. Unters., Heft 2, 209.

Das **Eierklar** ist eine schwach gelbliche, eiweißreiche, in einem Fachwerke von dünnen Häuten eingeschlossene Flüssigkeit, welche an und für sich dünnflüssig ist und nur durch die Anwesenheit der dieselbe durchsetzenden feinen Membranen zähflüssig erscheint. Diejenige Substanz, welche die Häute bildet, scheint wie die, aus welcher die Chalazae bestehen, ein den Hornsubstanzen verwandter Stoff zu sein (LIEBERMANN).

Das Eierklar hat ein spezifisches Gewicht von 1,038—1,045 und reagiert stets gegen Lackmus alkalisch. Es enthält 850—880⁰/₁₀₀ Wasser, 100—130⁰/₁₀₀ Eiweistoffe und 7⁰/₁₀₀ Salze. LEHMANN fand eine gärende Zuckerart, welche, wie SALKOWSKI zuerst nachwies, Dextrose ist. C. TH. MÖRNER konnte keinen anderen Zucker im Eierklar finden; die Menge der Dextrose ist nach MÖRNER 3—5⁰/₁₀₀¹. Außerdem finden sich im Eierklar Spuren von Fett, Seifen, Lezithin und Cholesterin.

Das Eiweiß der Eier von Nesthockern wird beim Sieden durchsichtig und verhält sich in vieler Hinsicht wie Alkalialbuminat. Dieses Eiweiß hat TARCHANOFF² „Tataeiweiß“ genannt.

Die Proteine des Eierklars verhalten sich wie Glykoproteide, indem sie alle Glukosamin liefern. Für das Globulin und Albumin ist es jedoch weder bewiesen noch wahrscheinlich, daß das Glukosamin dem Proteinmoleküle angehört (vgl. S. 66). Ihren Lösungs- und Fällbarkeitsverhältnissen nach verhalten die Eiweißstoffe des Eierklars sich wie Globuline, Albumine oder Albumosen. Die Repräsentanten der zwei erstgenannten Gruppen sind das Ovoglobulin und Ovalbumin. Die albumoseähnliche Substanz ist das Ovomukoid.

Das **Ovoglobulin** scheidet sich beim Verdünnen des Eierklars mit Wasser zum Teil aus. Es wird durch Sättigung mit Magnesiumsulfat und durch Halbsättigung mit Ammoniumsulfatlösung gefällt und gerinnt bei etwa +75° C. Durch wiederholtes Auflösen in Wasser und Ausfällung mit Ammoniumsulfat wird ein Teil des Globulins unlöslich (LANGSTEIN). Dasselbe geschieht auch nach der Ausfällung durch Verdünnung mit Wasser oder durch Dialyse, und es ist also möglich, daß das Globulin ein Gemenge ist. Derjenige Teil, welcher leicht unlöslich wird, scheint mit dem sog. Glykoproteid EICHHOLZS oder dem „Ovomuzin“ von OSBORNE und CAMPBELL identisch zu sein. Aus dem löslichen Ovoglobulin erhielt LANGSTEIN 11⁰/₁₀₀ Glukosamin. Die Gesamtmenge des Globulins beträgt nach DILLNER etwa 6,7⁰/₁₀₀ der Gesamtproteine, was mit neueren Bestimmungen von OSBORNE und CAMPBELL stimmt. Über das wahrscheinliche Vorkommen mehrerer Globuline im Eierklar liegen Angaben von CORIN und BERARD wie von LANGSTEIN³ vor, die indessen noch keine bestimmten Schlüsse gestatten.

Ovalbumin. Das sog. Albumin des Eierklars ist zweifelsohne ein Gemenge von mindestens zwei albuminähnlichen Proteinen. Über die Anzahl dieser Proteine differieren indessen die Ansichten recht bedeutend (BONDZYNSKI und ZOJA, GAUTIER, BÉCHAMP, CORIN und BERARD, PANORMOFF u. a.). Nachdem es HOFMEISTER gelungen war, das Ovalbumin in kristallinischer Form zu erhalten, und nachdem ferner HOPKINS und PINKUS⁴ gezeigt hatten, daß nur etwas mehr

¹ C. G. LEHMANN, Lehrb. d. physiol. Chem. 2. Aufl. 1855, 1, 271, 2, 312; SALKOWSKI, Zentralbl. f. d. med. Wissenschaft 31, 515 (1893); MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 80, 458 (1912). ² PFLÜGERS Arch. 31, 33, 39. ³ LANGSTEIN, HOFMEISTERS Beiträge I; EICHHOLZ, Journ. of Physiol. 23; OSBORNE und CAMPBELL, Connect. agric. Exp. Station. 23 Rep., New Haven 1900; DILLNER, MALYS Jahreshb. 15; CORIN et BERARD ebenda 18. ⁴ HOFMEISTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 14, 16 u. 24; GABRIEL ebenda 15; BONDZYNSKI und ZOJA ebenda 19; GAUTIER, Bull. soc. chim. 14; BÉCHAMP ebenda 21; CORIN et BERARD l. c.; HOPKINS und PINKUS, Ber. d. deutsch., chem. Gesellsch. 31 und Journ. of Physiol. 23; OSBORNE und CAMPBELL l. c.; PANORMOFF, MALYS Jahreshb. 27 u. 28.

als die Hälfte des Ovalbumins in Kristallen erhalten werden kann, haben OSBORNE und CAMPBELL zwei verschiedene Ovalbumine oder Hauptfraktionen isoliert, von denen sie die kristallisierende als „Ovalbumin“ und die nicht kristallisierende als „Konalbumin“ bezeichnet haben. Beide Fraktionen haben eine nur wenig abweichende elementäre Zusammensetzung; das Konalbumin gerinnt aber zwischen 50—60° C, näher an 60° C, das Ovalbumin bei + 64° C oder bei höherer Temperatur. Inwieweit das nicht kristallisierende Konalbumin ein Gemenge sei, darüber liegen noch keine entscheidenden Untersuchungen vor; aber auch die Einheitlichkeit des kristallisierenden Ovalbumins ist eine strittige Frage. Nach BONDZYNSKI und ZOJA soll das kristallisierende Ovalbumin ein Gemenge mehrerer Albumine von etwas abweichender Gerinnungstemperatur, Löslichkeit und spez. Drehung sein, während dagegen HOFMEISTER und LANGSTEIN die Einheitlichkeit des kristallisierenden Ovalbumins annehmen. Die Angaben über spez. Drehung verschiedener Fraktionen differieren leider, und auch die Elementaranalysen haben keine entscheidenden Resultate gegeben, indem man nämlich für den Schwefelgehalt Schwankungen von 1,2—1,7% beobachtet hat. Nach den übereinstimmenden Analysen von OSBORNE und CAMPBELL und von LANGSTEIN enthält das Konalbumin etwa 1,7% Schwefel und etwa 16% Stickstoff, während das Ovalbumin als Mittel etwa 15,3% N enthält. Aus dem Ovalbumin erhielt LANGSTEIN¹ 10—11 und aus dem Konalbumin etwa 9% Glukosamin. Das Ovalbumin hat übrigens wie das Konalbumin die Eigenschaften der Albumine im allgemeinen, unterscheidet sich aber von dem Serumalbumin durch folgendes: Die spez. Drehung ist niedriger; es wird von Alkohol bald unlöslich; von einer genügenden Menge Salzsäure wird es gefällt, löst sich aber in einem Überschuß der Säure ungemein schwieriger als das Serumalbumin. Die von ABDERHALDEN und PREGL² isolierten Produkte der Hydrolyse des Ovalbumins bieten nichts von besonderem Interesse dar.

Wenn man schon früher gewisse Zweifel an der Reinheit und chemischen Einheitlichkeit der Ovalbumine, auch des kristallisierten Ovalbumins, hegen konnte, müssen diese Zweifel noch stärker werden, seitdem man das Ovalbumin teils phosphorfrei und teils mit einem von 0,1—3,06% schwankenden Phosphorgehalte erhalten hat (KAAS, WILLCOCK und HARDY)³.

Zur Darstellung von kristallisiertem Eialbumin mischt man nach HOFMEISTER das geschlagene, von dem Schaum getrennte Eierklar von ganz frischen Eiern mit dem gleichen Volumen gesättigter Ammoniumsulfatlösung, filtriert von dem Globulin ab und läßt das Filtrat in nicht zu dünner Schicht bei Zimmertemperatur langsam verdunsten. Die nach einiger Zeit ausgeschiedene Masse löst man in Wasser, setzt Ammoniumsulfatlösung zur beginnenden Trübung hinzu und läßt stehen. Nach wiederholtem Umkristallisieren behandelt man entweder die Masse mit Alkohol, wobei die Kristalle unlöslich werden, oder man löst in Wasser und reinigt durch Dialyse. Aus dieser Lösung kristallisiert indessen das Eiweiß beim spontanen Verdunsten nicht wieder. (Vgl. ferner S. 499, Fußnote 4, das Verfahren von HOPKINS und PINKUS.) Wie E. WILLCOCK⁴ in neuerer Zeit gefunden hat, kann man zur Kristallisation des Ovalbumins auch Magnesiumsulfat verwenden.

Das Konalbumin kann, nach vollständiger Auskristallisation des Ovalbumins, aus dem Filtrate nach Entfernung des Sulfates mittelst Dialyse durch Koagulation ausgefällt werden.

GAUTIER⁵ fand im Eierklar eine fibrinogenähnliche Substanz, welche unter dem Einflusse eines Fermentes in einen fibrinähnlichen Stoff übergehen soll.

Ovomukoid. Diese, zuerst von NEUMEISTER beobachtete, von ihm als ein Pseudopepton aufgefaßte und dann ferner von SALKOWSKI studierte Substanz

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 31. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 46. ³ K. KAAS, Monatsh. f. Chem. 27; E. WILLCOCK und W. B. HARDY, Zit. nach chem. Zentralbl. 1907, 2, 821.

⁴ EDITH G. WILLCOCK, Journ. of Physiol. 37. ⁵ Compt. Rend. 135.

ist nach C. TH. MÖRNER¹ ein Mukoid, welches 12,65% Stickstoff und 2,20% Schwefel enthält. Das Ovomukoid findet sich in reichlicher Menge im Eierklar des Hühnereies sowie in dem vieler anderer Vogelarten, indem es nämlich rund 12% von den festen Stoffen desselben beträgt.

Eine Lösung von Ovomukoid wird weder von Mineralsäuren noch von organischen Säuren, mit Ausnahme von Phosphorwolframsäure und Gerbsäure, gefällt. Von Metallsalzen wird sie ebenfalls nicht gefällt, doch gibt Bleiessig bei Ammoniakzusatz einen Niederschlag. Von Alkohol wird die Lösung gefällt. Chlornatrium, Natriumsulfat und Magnesiumsulfat geben weder bei Zimmertemperatur noch bei +30° C, bis zur Sättigung eingetragen, Niederschläge. Von dem gleichen Volumen gesättigter Ammoniumsulfatlösung wird die Lösung nicht gefällt, wohl aber durch Eintragen von mehr Salz. Durch Sieden wird die Substanz nicht gefällt, und eine salzfreie Ovomukoidlösung gibt einen in Wasser löslichen Abdampfungsrest. Die Ovomukoiden verschiedener Vogelarten verhalten sich in der Weise verschieden, daß einige durch Perkalglobulin gefällt werden, andere nicht (MÖRNER). Aus dem Ovomukoid hat C. ZANETTI durch Spaltung mit konzentrierter Salzsäure Glukosamin erhalten, und SEEMANN² fand die Menge desselben im Ovomukoid gleich 34,9%.

Zur Darstellung des Ovomukoids kann man sämtliches Eiweiß durch Sieden unter Essigsäurezusatz entfernen und das mäßig konzentrierte Filtrat mit Alkohol fällen. Durch wiederholtes Lösen in Wasser und Fällern mit Alkohol wird die Substanz gereinigt.

Die Eier anderer Vögel, wie Tauben und Enten, enthalten nach PANORMOW im Eierklar besondere Eiweißstoffe, die mit denjenigen des Hühnereies nicht identisch sind. Aus Truthühnereiß stellte WORMS³ ein kristallisierendes Albumin mit 15,37% N, 1,6% S und die spez. Drehung (α) D = -34,9° dar.

Die Mineralstoffe des Eiweißes sind von POLECK und WEBER⁴ analysiert worden. Sie fanden in 1000 g Asche: 276,6—284,5 g Kali, 235,6—329,3 Natron, 17,4—29 Kalk, 17—31,7 Bittererde, 4,4—5,5 Eisenoxyd, 238,4—285,6 Chlor, 31,6—48,3 Phosphorsäure (P₂O₅), 13,2—26,3 Schwefelsäure, 2,8—20,4 Kieselsäure und 96,7—116 g Kohlensäure. Auch Spuren von Fluor hat man gefunden (NICKLÉS)⁵. Die Asche des Eiweißes hat also, derjenigen des Eidotters gegenüber, einen größeren Gehalt an Chlor und Alkalien, aber einen geringeren Gehalt an Kalk, Phosphorsäure und Eisen.

Die Schalenhaut und die Eierschalen. Die Schalenhaut besteht, wie oben (S. 87 ff.) gesagt worden, aus einer Keratinsubstanz. Die Schalen bestehen nur zum kleinen Teil, 36—65%₀₀, aus organischer Substanz. Die Hauptmasse, mehr als 900%₀₀, besteht aus Kalziumkarbonat nebst sehr kleinen Mengen Magnesiumkarbonat und Erdphosphaten.

Die ungleiche Färbung verschiedener Vogeleierschalen rührt von mehreren verschiedenen Farbstoffen her. Unter diesen findet sich einer von roter oder rotbrauner Farbe, von SORBY⁶ „Orodein“ genannt, welcher vielleicht mit dem Hämatoporphyrin identisch ist. Der grüne oder blaue Farbstoff, das Oozyan SORBYS, scheint nach C. LIEBERMANN⁷ und KRUKENBERG⁸ teils Biliverdin und teils ein blaues Gallenfarbstoffderivat zu sein.

Die Vogeleiern enthalten an ihrem stumpfen Pole einen mit Gas gefüllten Raum, dessen Sauerstoffgehalt nach HÜFNER⁹ 18,0—19,9% beträgt.

¹ R. NEUMEISTER, Zeitschr. f. Biol. 27, 369; SALKOWSKI, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1893, S. 513 u. 706; C. MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18 u. 80. Vgl. ferner LANGSTEIN, HOFMEISTERS Beiträge 3 (Literatur). ² ZANETTI, Chem. Zentralblatt 1898, 1, 624; SEEMANN, Zit. nach LANGSTEIN, Ergebn. d. Physiol. I, Abt. 1, S. 86. ³ PANORMOW, vgl. Bioch. Zentralbl. 5; W. WORMS, Zit. nach Chem. Zentralbl. 1906, 2, 1508. ⁴ Zit. nach HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem., S. 778. ⁵ Compt. Rend. 43. ⁶ Zit. nach KRUKENBERG, Verh. d. phys.-med. Gesellsch. in Würzburg 17. ⁷ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 11. ⁸ l. c. ⁹ Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1892.

Das Gewicht eines Hühnereies schwankt zwischen 40–60 g und kann sogar bisweilen 70 g betragen. Die Schale und die Schalenhaut zusammen haben in sorgfältig gereinigtem aber noch feuchtem Zustande ein Gewicht von 5–8 g. Das Eigelb wiegt 12–18 und das Eiweiß 23–34 g, d. h. etwa doppelt so viel. Das Ei als Ganzes enthält 2,8–7,5, als Mittel 4,6 mg Eisenoxyd, und durch eisenhaltige Nahrung kann der Gehalt an Eisen erhöht werden (HARTUNG)¹.

Das Eiweiß der Eier von Knorpel- und Knochenfischen enthält angeblich nur Spuren von wahren Eiweiß und es besteht wenigstens bei vielen Fischen, ebenso wie die Hülle des Froscheies (GLACOSA), aus Muzinsubstanz. Die Eier des Flußbarsches enthalten, wie HAMMARSTEN² fand, in unreifem Zustande in ihrer Hülle Muzin, in reifem Zustande dagegen fast nur Muzinogen. Die kristallinischen Gebilde (Dotterplättchen), welche man in den Eiern von Schildkröten, Fröschen, Rochen, Haien und anderen Fischen beobachtet hat und welche von VALENCIENNES und FREMY unter dem Namen Emydin, Ichthin, Ichthidin und Ichthulin beschrieben wurden, scheinen nach dem oben von dem Ichthulin Gesagten vielleicht aus Phosphoglykoproteiden zu bestehen. Das Klupeovin³ aus den Heringeiern, aus welchem HUGOUNENQ die drei sog. Hexonbasen und reichlich Monoaminosäuren, besonders Leuzin, aber weder Glykokoll noch Glutaminsäure erhielt, ist allem Anscheine nach kein einheitlicher Stoff. Die Eier des Flußkrebsses und des Hummers sollen denselben Farbstoff wie die Schalen dieser Tiere enthalten. Dieser Farbstoff, das Zyanokristallin, wird beim Sieden in Wasser rot.

Die in den Eierstöcken des Flußbarsches zwischen den unreifen Eiern vorkommende Flüssigkeit enthält eine eigentümliche, von C. MÖRNER Perkaglobulin genannte Eiweißsubstanz. Sie verhält sich wesentlich wie ein Globulin, hat aber einen stark adstringierenden Geschmack und die auffallende Eigenschaft, gewisse Glykoproteide, wie Ovomukoid und Ovarialmukoid, und Polysaccharide, wie Glykogen, Tragantenschleim und Stärkekleister, zu fällen und von ihnen gefällt zu werden. Das Perkaglobulin konnte MÖRNER nicht aus dem Roggen des Meerbarsches erhalten⁴.

In fossilen Eiern (von Apterodytes, Pelekanus und Haliaeus) in alten Guanolagern hat man eine gelbweiße, seideglänzende, blättrige, in Wasser leicht lösliche, in Alkohol und Äther unlösliche Verbindung, das Guanovulit, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 + 2\text{K}_2\text{SO}_4 + 3\text{KHSO}_4 + 4\text{H}_2\text{O}$, gefunden.

Diejenigen Eier, welche außerhalb des mütterlichen Organismus sich entwickeln, müssen alle Elemente des jungen Tieres enthalten. Man findet in der Tat auch im Dotter und Eiweiß in reichlicher Menge Eiweißkörper verschiedener Art und besonders reichlich im Dotter phosphorhaltiges Eiweiß. Man findet ferner im Dotter auch reichlich Phosphatide, welche in den sich entwickelnden Zellen regelmäßig vorzukommen scheinen. KATO und M. BLEIBTREU fanden in den Eierstöcken von Fröschen Glykogen, das um die Laichzeit auf Kosten des Leberglykogens zunimmt⁵. Außerdem ist das Ei sehr reich an Fett, welches für den Embryo von großer Bedeutung als Nahrungs- und Respirationsmittel ist. Das Cholesterin oder wenigstens das Lutein dürfen wohl dagegen kaum eine direkte Bedeutung für die Entwicklung des Embryos haben. Auch hinsichtlich der Mineralstoffe scheint das Ei die Bedingungen für die Entwicklung des jungen Tieres zu enthalten. Der Mangel an Phosphorsäure wird durch den reichlichen Gehalt an phosphorhaltiger, organischer Substanz ersetzt, und das eisenhaltige Nukleoalbumin, aus welchem das Hämatogen (vgl. S. 496) entsteht, ist zweifelsohne, wie BUNGE annimmt, von großer Bedeutung für die Entstehung des eisenhaltigen Hämoglobins. Auch die für die Entwicklung der Federn nötige Kieselsäure findet sich in dem Ei.

Während der Bebrütung verliert das Ei an Gewicht, hauptsächlich durch Verlust von Wasser. Auch die Menge der festen Stoffe, in erster Linie des Fettes und in geringerem Grade die des Eiweißes nimmt ab. Das Ei gibt hierbei Kohlensäure, aber, wie TANGL entgegen den älteren Angaben von LIEBERMANN⁶

¹ Zeitschr. f. Biol. 43. ² GLACOSA, Zeitschr. f. physiol. Chem. 7; HAMMARSTEN, Skand. Arch. f. Physiol. 17. ³ VALENCIENNES und FRÉMY, Zit. nach HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem., S. 77; L. HUGOUNENQ, Bull. soc. chim. (3) 33 und Compt. Rend. 143. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 40 u. 58. ⁵ KATO, PFLÜGERS Arch. 132, 545; BLEIBTREU ebenda 132, 580 (1910). ⁶ TANGL und A. v. MITUCH, PFLÜGERS Arch. 121; LIEBERMANN ebenda 43.

gezeigt hat, weder Stickstoff noch überhaupt eine stickstoffhaltige Substanz ab. Dagegen nimmt es eine entsprechende Menge Sauerstoff auf, und während der Bebrütung findet also ein respiratorischer Gasaustausch statt.

Wie BOHR und HASSELBALCH durch genaue Untersuchungen zeigten, ist indessen die Kohlensäureabgabe in den ersten Tagen der Bebrütung sehr klein; vom vierten Tage ab steigt aber die Kohlensäureproduktion allmählich und nach dem neunten Tage nimmt sie in derselben Proportion wie das Gewicht des Fötus zu. Pro 1 Stunde und 1 kg Gewicht berechnet, hat sie von diesem Tage ab etwa dieselbe Größe wie beim erwachsenen Huhn. HASSELBALCH¹ hat ferner gezeigt, daß das befruchtete Hühnerei in den ersten 5—6 Brütstunden auch etwas Sauerstoff abgibt, und daß es hierbei um eine mit der Zellteilung parallel gehende Sauerstoffproduktion sich handelt. Ob diese, an das Leben der Zellen gebundene Sauerstoffproduktion ein fermentativer oder ein sog. vitaler Vorgang sei, steht noch dahin.

Die Menge der Trockensubstanz in dem Ei nimmt, wie aus dem oben Gesagten folgt, während der Bebrütung stetig ab, gleichzeitig nimmt aber im Embryo der Gehalt an Mineralstoffen, Eiweiß und Fett stetig zu. Die Zunahme der Fettmenge im Embryo rührt wenigstens zum großen Teil von einer Aufnahme von Fett aus dem Nahrungsdotter her. PLIMMER und SCOTT beobachteten während der Bebrütung des Hühnereies einen raschen Schwund der phosphorhaltigen, ätherlöslichen Substanzen im Ei, während zur selben Zeit der Gehalt des Hühnchens an anorganischem Phosphor stieg².

Das Gewicht der Schalen wie der Gehalt derselben an Kalksalzen bleiben nach den neuesten Untersuchungen von TANGL³ nicht, wie man früher annahm, unverändert. Die Eischalen (Kalkschale und Schalenhaut) eines 60 g schweren Hühnereies verlieren (als trocken berechnet) während der Bebrütung etwa 0,4 g, von welchen 0,15 g auf Kalzium und 0,2 g auf organische Substanz entfallen.

Sehr ausführliche und sorgfältige chemische Untersuchungen über die Entwicklung des Hühnerembryos sind von LIEBERMANN⁴ ausgeführt worden. Aus den Untersuchungen mag folgendes hier angeführt werden. In der ersten Zeit der Entwicklung entstehen sehr wasserreiche Gewebe; mit fortschreitender Entwicklung nimmt aber der Wassergehalt ab. Die absolute Menge der wasserlöslichen Stoffe nimmt mit der Entwicklung zu, während ihre relative Menge, den übrigen festen Stoffen gegenüber, unaufhörlich abnimmt. Die Menge der in Alkohol löslichen Stoffe nimmt rasch zu. Eine besonders bedeutende Vermehrung erfährt das Fett, dessen Menge noch am 14. Tage nicht sehr groß ist, dann aber sehr bedeutend wird. Die Menge der in Wasser löslichen Eiweißstoffe und Albuminoide wächst stetig und regelmäßig in der Weise, daß ihre absolute Menge zunimmt, während ihre relative Menge fast unverändert bleibt. Beim Hühnerembryo fand LIEBERMANN kein Glutin. Bis zum 10. Tage enthält der Embryo überhaupt keine leimgebende Substanz, vom 14. Tage ab enthält er aber einen Stoff, welcher beim Sieden mit Wasser eine dem Knorpelleim ähnliche Substanz gibt. Ein muzinähnlicher Stoff kommt bei etwa 6 Tage alten Embryonen vor, verschwindet aber dann. Der Hämoglobingehalt zeigt im Verhältnis zu dem Körpergewichte ein stetiges Ansteigen. Während das Verhältnis Hämoglobin : Körpergewicht am 11. Tage = 1:728 war, fand LIEBERMANN am 21. Tage ein Verhältnis = 1:421.

Mittelst der BERTHELOTSchen thermochemischen Methode hat TANGL⁵ an Sperlings- und Hühnereiern die am Anfange und Ende der Entwicklung des

¹ BOHR und HASSELBALCH, MALYS Jahresb. 29; HASSELBALCH, Skand. Arch. f. Physiol. 13.

² Journ. of Physiol. 38, 247. ³ TANGL mit G. HAMMERSCHLAG, PFLÜGERS Arch. 121. ⁴ l. c.

⁵ PFLÜGERS Arch. 93 u. 121.

Embryos vorhandene chemische Energie bestimmt. Die Differenz wird als Entwicklungsarbeit bezeichnet. Die zur Entwicklung von je 1 g reifen Hühnchens (Plymouther) erforderliche chemische Energie fand er gleich 0,805 Kal. Diese Energie stammt hauptsächlich von dem Fette her. Von der gesamten chemischen Energie eines Hühnereies werden rund 70% von dem Embryo verwertet, während rund 30% in dem Dotter bleiben. Von der verwerteten Energie werden ferner gegen zwei Drittel als solche zum Aufbau des Embryos verwendet und etwa ein Drittel als Entwicklungsarbeit in andere Energiearten umgewandelt.

Bei ihren Untersuchungen über die Entwicklung des Forelleneies haben TANGEL und FARKAS¹ gefunden, daß der Gewichtsverlust je eines Eies, bei einem mittleren Anfangsgewichte von 88 mg, während der 42 Tage dauernden Bebrütung 4,9 mg, davon 4,11 mg Wasser und 0,792 mg Trockensubstanz mit 0,367 mg C betrug. Die Eier verloren keinen Stickstoff und kein Fett. Der Fettgehalt nahm eher ein wenig zu und zwar, wie die Verfasser annehmen, auf Kosten des Eiweißes. Die während der Entwicklung verbrauchte chemische Energie betrug 6,68 g-Kalorien.

In diesem Zusammenhange mögen die hochinteressanten Untersuchungen von J. LOEB über künstliche Befruchtung von Eiern von niederen Meerestieren etwas besprochen werden. Nach diesen Versuchen werden nach der Befruchtung der Eier infolge einer Art von Zytolyse winzige Tröpfchen einer kolloiden Substanz an der Oberfläche des Eies gebildet. Diese Tröpfchen nehmen an Volumen zu und fließen zu einer kontinuierlichen Masse zusammen, während ihre Oberfläche zu einer straffen, kontinuierlichen Membran — der Befruchtungsmembran — erhärtet. Der Prozeß der Membranbildung ist in der Tat der wesentlichste Schritt bei der Befruchtung. Außer durch Spermatozoen wird die Membranbildung durch verschiedene Eingriffe angeregt. Für manche Eier ist nichts weiteres nötig als die künstliche Hervorrufung des Membranbildungsprozesses, um die Eier zu veranlassen, zu normale Larven sich zu entwickeln (z. B. Eier von Seesternen und gewissen Würmern). In anderen Fällen, z. B. bei den Eiern der Seeigel *Strongylozotrotus* ist ein zweiter Eingriff nötig für die Erzielung normaler Larven. Die Hauptzüge der Behandlung solcher Eier sind folgende:

Die Bildung der Befruchtungsmembran kann dadurch erzielt werden, daß die Eier in Seewasser gebracht werden, das mit einer Fettsäure, z. B. Butter-säure, schwach angesäuert ist, und nach 1½–2 Minuten wieder in normales Seewasser eingelegt werden. Die Membranbildung erfolgt alsdann. Weniger wirksam als die Fettsäuren sind Oxysäuren und besonders die anorganischen Säuren. Für die Säurewirkung sind die H-Ionen ohne Belang, und die Wirkung ist nach LOEB durch das Eindringen der undissoziierten Moleküle in die Eier bedingt. Parallel mit der Membranbildung setzen chemische Prozesse ein, unter welchen besonders Oxydationen zu bemerken sind. Diese Prozesse führen, wenn dieselben ungestört verlaufen, besonders bei 15° und darüber, rasch den Tod der Eier herbei. Dies kann aber dadurch verhindert werden, daß man 40 bis 60 Minuten nach der Membranbildung die Oxydationsprozesse entweder durch Entziehung des Sauerstoffes oder durch Zugabe von etwas Zyankalium hemmt. Hierbei werden wahrscheinlich gewisse für das Ei schädliche Substanzen zerstört. Werden so behandelte Eier nach 2–3 Stunden in normales Seewasser zurückgebracht, so entwickeln sie sich in normaler Weise.

Die Membranbildung kann auch durch andere Agenzien als Säuren hervorgerufen werden, z. B. durch Behandlung der Eier mit Saponin, Solanin, Digitalin, Seifen und fettlösende Stoffe wie Amylen, Benzol, Toluol, Chloroform, Äther, Alkohol. Das Seeigelei wird auch durch das Serum gewisser Tiere zur Membran-

¹ PPLÜGERS Arch. 104.

bildung veranlaßt. Alkalien und Temperaturerhöhung können auch Membranbildung hervorrufen.

Andererseits können die chemischen Prozesse, welche, wenn sie ungestört verlaufen, den Tod des Eies herbeiführen, auch dadurch gehemmt werden, daß man die Eier etwa eine Stunde nach der künstlichen Membranbildung in eine hypertonische Lösung überträgt (z. B. 50 ccm Seewasser und 8 ccm 2,5 norm. NaCl) und sie nach 20—50 Minuten in normales Seewasser zurückbringt.

Nach LOEB beruht also die künstliche Befruchtung der Seeigeleier auf zwei besonderen Eingriffen, von welchen der erste durch Zytolyse die Membranbildung mit Oxydationsprozessen herbeiführt, während der zweite den letzteren Prozessen die für die Erhaltung des Lebens erforderliche Richtung geben.

Die nicht befruchteten, reifen Eier gehen, wie Untersuchungen von LOEB an Seesterneiern zeigten, bei genügend hoher Temperatur in 4—6 Stunden zugrunde. Der Tod des Eies kann indessen dadurch verhindert werden, daß man dem Ei den Sauerstoff entzieht oder die Oxydation durch Zusatz einer Spur von Zyankalium hemmt. Wird aber das reife Ei durch Spermatozoen befruchtet, so bleibt es ebenfalls am Leben, obwohl der Befruchtungsprozeß, wie WARBURG fand¹, eine erhebliche Steigerung der Oxydation herbeiführt. Deshalb glaubt LOEB, daß die Spermatozoen das Leben des Eies dadurch retten, daß dieselben außer einem membranbildenden Stoffe noch andere Stoffe mit ins Ei bringen, welche einen schädlichen Stoff oder Bedingungskomplex des unbefruchteten Eies beseitigen oder unschädlich machen, so daß nunmehr selbst die gesteigerte Oxydation keinen Schaden mehr anrichten kann².

Die Enzyme des Seeigeleies erfahren bei der natürlichen sowohl wie bei der künstlichen Befruchtung eine Bereicherung insoferne, als das Glyzyltryptophan nach der Befruchtung gespalten wird, nicht aber vor derselben (JACOBY)³.

Die Plazenta ist in neuerer Zeit Gegenstand mehrerer Untersuchungen gewesen. Ihr Gewebe enthält ein Proteid, welches bei 60—65° C gerinnt (BOTTAZZI und DELEINO), dessen Beziehungen zu den von anderen gefundenen Nukleoproteiden jedoch nicht klar sind. Das von SAVARÉ gefundene Proteid enthielt 0,45% Phosphor. Von diesem Proteide rührt wohl die von KIKKOJI⁴ studierte Nukleinsäure her, welche der Thymusnukleinsäure sehr ähnlich ist. Glykogen kommt regelmäßig in der Plazenta vor, seine Menge beträgt beim Menschen nach MOSCATI 5‰, nach der Herausnahme der Plazenta nimmt sie aber ab und nach 24 Stunden ist das Glykogen regelmäßig verschwunden. Nach LOCHHEAD und CRAMER⁵ wird der Gehalt der Plazenta an Glykogen nicht durch kohlehydratreiche Kost vermehrt. Beim Fötus (Kaninchen) ist aber nach ihnen die Plazenta ein Vorratsorgan für das Glykogen bis zur zweiten Hälfte der Trächtigkeitsperiode, wo die Leber als solches Organ zu funktionieren anfängt. Von da ab nimmt der Gehalt der Plazenta an Glykogen ab. C. SAKAKI erhielt aus der Plazenta zwei Phosphatide, von welchen das eine ein Diaminomono-phosphatid und das andere ein Triaminodiphosphatid zu sein scheint⁶.

Enzyme verschiedener Art, sowohl proteolytische wie lipolytische Amylasen und Oxydasen, hat man in der Plazenta gefunden⁷. In den Rändern der

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 57, 1, 60, 443, 66, 305 (1910). ² Zusammenfassende Übersicht der Untersuchungen von LOEB und seiner Mitarbeiter mit Literatur findet man in Vorlesungen über die Dynamik der Lebenserscheinungen, Leipzig 1906, S. 239. Vgl. ferner: Über den chemischen Charakter des Befruchtungsvorganges, Leipzig 1908; Zeitschr. f. physik. Chem. 70, 220 (1910); Arch. f. Entwicklungsmechanik 31, 658 (1910). ³ Bioch. Zeitschr. 26, 333 (1910). ⁴ BOTTAZZI und DELFINO, Zentralbl. f. Physiol. 18, 114; M. SAVARÉ, HOFMEISTERS Beiträge 11; KIKKOJI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 53. ⁵ G. MOSCATI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 53; J. LOCHHEAD und W. CRAMER, Proc. roy. soc. 80 B. (1908). ⁶ Bioch. Zeitschr. 49, 317, 326 (1913). ⁷ ASCOLI, Zentralbl. f. Physiol. 16; RAINERI, Bioch. Zentralbl. 4, 428; BERGELL und LIEPMANN, Münch. med. Wochenschr. 1905; SAVARÉ, HOFMEISTERS Beiträge 9; BERGELL und FALK, Münch. med. Wochenschr. 55; K. MAEDA, Bioch. Zeitschr. 143, 347 (1923).

Plazenta der Hündin und der Katze hat man teils einen orangefarbenen, kristallisierenden Farbstoff (Bilirubin) und teils ein grünes, amorphes Pigment, dessen Beziehung zu Biliverdin nicht klar ist, gefunden¹.

Aus den Plazentarkotyledonen bei Wiederkäuern kann bekanntlich durch Druck eine weiße oder schwach rosafarbige, rahmähnliche Flüssigkeit, die Uterinmilch, ausgepreßt werden. Sie reagiert alkalisch, wird aber leicht sauer. Das spez. Gewicht ist 1,033—1,040. Als Formelemente enthält sie Fettkügelchen, kleine Körnchen und Epithelzellen. In der Uterinmilch hat man 81,2—120,9⁰/₁₀₀ feste Stoffe, 61,2—105,6⁰/₁₀₀ Eiweiß, gegen 10⁰/₁₀₀ Fett und 3,7—8,2⁰/₁₀₀ Asche gefunden.

Die in den sog. Traubenmolen (*Mola racemosa*) vorkommende Flüssigkeit hat ein niedriges spez. Gewicht, 1,009—1,012. Der Gehalt an festen Stoffen ist 19,4—26,3⁰/₁₀₀ mit 9—10⁰/₁₀₀ Proteinstoffen und 6—7⁰/₁₀₀ Asche.

Die Amniosflüssigkeit ist beim Menschen dünnflüssig, weißlich oder blaßgelb; bisweilen ist sie etwas mehr gelbbraun, trübe. Sie setzt weiße Flöckchen ab. Die Formbestandteile sind Schleimkörperchen, Epithelzellen, Fetttröpfchen und Lanugohaare. Der Geruch ist fade, die Reaktion neutral oder schwach alkalisch, $p_H = 7,5-7,7$ (MAEDA). Das spez. Gewicht ist 1,002 bis 1,028.

Die Amniosflüssigkeit enthält die gewöhnlichen Transsudatbestandteile. Ihr Gehalt an festen Stoffen beträgt bei der Geburt kaum 20⁰/₁₀₀. In den früheren Perioden der Schwangerschaft soll die Flüssigkeit reicher an festen Stoffen, besonders Eiweiß, sein. Unter den Eiweißkörpern hat WEYL eine, dem Vitellin ähnliche Substanz und mit großer Wahrscheinlichkeit auch Serumalbumin nebst wenig Muzin gefunden. Enzyme verschiedener Art (Pepsin, Diastase, Thrombin, Lipase) kommen nach BONDI und MAEDA vor. Zucker ist regelmäßig in der Amniosflüssigkeit von Kühen, nicht aber in der von Menschen gefunden worden. In dem Fruchtwasser von Rind, Schwein und Ziege haben GÜRBER und GRÜNBAUM auch Fruktose gefunden. Die menschliche Amniosflüssigkeit enthält auch etwas Harnstoff, Harnsäure, Allantoin und Kreatinin (AMBERG und ROWNTREE). Die Menge dieser Stoffe kann bei Hydramnion vermehrt sein (PROCHOWNIK, HARNACK), was auf einer vermehrten Nieren- resp. Hautsekretion des Fötus beruht. Milchsäure Salze sollen zweifelhafte Bestandteile der Amniosflüssigkeit sein. Die Menge des Harnstoffes in der Amniosflüssigkeit war in PROCHOWNIKS Analysen 0,16⁰/₁₀₀. In der Flüssigkeit bei Hydramnion fanden PROCHOWNIK und HARNACK bzw. 0,34 und 0,48⁰/₁₀₀ Harnstoff. Die Hauptmasse der festen Stoffe besteht aus Salzen. Die Menge der Chloride (NaCl) beträgt 5,7—6,6⁰/₁₀₀. Die molekulare Konzentration des Fruchtwassers soll nach ZANGEMEISTER und MEISSL² etwas geringer als die des Blutes sein, was nach ihnen durch Verdünnung mit fötalem Harn verursacht ist.

¹ Vgl. ETTI, MALYS Jahresb. 2, 287 und PREYER, Die Blutkristalle, Jena 1871, S. 189.

² WEYL, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1876; BONDI, Zentralbl. f. Gynäkol. 1903; MAEDA, Bioch. Zeitschr. 144, 1 (1924); PROCHOWNIK, Arch. f. Gynäk. 11; HARNACK, Berlin. klin. Wochenschr. 1888; ZANGEMEISTER und MEISSL, Münch. med. Wochenschr. 1903; GÜRBER und GRÜNBAUM ebenda 1904; AMBERG und ROWNTREE, Zit. nach Bioch. Zentralbl. 10, 237.

Vierzehntes Kapitel.

Die Milch.

Die chemischen Bestandteile der Milchdrüsen sind wenig studiert. Die Zellen sind reich an Eiweiß und Nukleoproteiden. Unter den letzteren gibt es in der Milchdrüse der Kuh eines, welches beim Sieden mit verdünnter Mineralsäure Pentose und Guanin, aber keine andere Purinbase gibt. Dieses, von ODENIUS untersuchte Proteid enthält als Mittel 17,28% N, 0,89% S und 0,277% P. Außer diesem Proteide gibt es mindestens noch eines, denn es haben MANDEL und LEVENE und LOEBISCH¹ aus der Milchdrüse eine Nukleinsäure isoliert, welche, wie die Thymonukleinsäuren, sowohl Adenin wie Guanin, Thymin und Zytosin lieferte. Diese Säure gab ebenfalls Pentosereaktionen und lieferte reichliche Mengen Lävulinsäure. Außer dieser Nukleinsäure haben MANDEL und LEVENE aus der Drüse eine sog. Glukothionsäure mit 2,65% S und 4,38% N isoliert. Unter den Hydrolyseprodukten des Nukleoproteids erhielt MANDEL² kein Glykokoll, und die Hydrolyseprodukte zeigten überhaupt eine große Übereinstimmung mit denjenigen des Kaseins. Die Beziehung der obengenannten Nukleinsäuren und der Glukothionsäure zu den von BERT und von THIERFELDER³ gefundenen, nicht weiter bekannten Drüsenbestandteilen, welche beim Sieden mit verdünnter Mineralsäure eine reduzierende Substanz geben, läßt sich noch nicht sagen. Man könnte vermuten, daß diese Stoffe Vorstufen des Milchzuckers seien; für eine solche Annahme gibt es aber keine Anhaltspunkte, und die neueren Untersuchungen sprechen vielmehr dafür, daß der Milchzucker durch eine Umwandlung des Blutzuckers in der Drüse entsteht. Fett scheint, wenigstens in der absondernden Drüse, ein nie fehlender Bestandteil der Zellen zu sein, und dieses Fett kann als größere oder kleinere Kügelchen von dem Aussehen der Milchkügelchen in dem Protoplasma beobachtet werden. Die Extraktivstoffe der Milchdrüse sind wenig erforscht, es kommen unter ihnen aber nicht unbedeutende Mengen von Purinbasen vor. Die Milchdrüse enthält auch Enzyme, unter welchen außer Katalase, Peroxydase, kleinen Mengen Lipase und einem proteolytischen Enzyme, welches nach HILDEBRANDT⁴ in der tätigen Drüse in viel größerer Menge als in der ruhenden vorkommt, besonders die nach RÖHMANN bei der Milchzuckerbildung (vgl. unten) angeblich tätigen Enzyme zu nennen sind.

Da die Milch des Menschen und der Tiere im wesentlichen von derselben Beschaffenheit ist, scheint es am besten zu sein, zuerst die am gründlichsten

¹ ODENIUS, MALYS Jahresb. 30; MANDEL und LEVENE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 46; LOEBISCH, HOFMEISTERS Beiträge 8. ² MANDEL und LEVENE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 45; MANDEL, Bioch. Zeitschr. 23. ³ BERT, Compt. Rend. 98; THIERFELDER, PFLÜGERS Arch. 32 und MALYS Jahresb. 13. ⁴ HOFMEISTERS Beiträge 5.

untersuchte Milch, die Kuhmilch, und dann erst die wesentlichsten Eigenschaften der übrigen, wichtigeren Milchsarten zu besprechen¹.

Die Kuhmilch.

Die Kuhmilch stellt wie alle Milch eine Emulsion dar, welche sehr fein verteiltes Fett in einer hauptsächlich Eiweißstoffe, Milchzucker und Salze enthaltenden Flüssigkeit suspendiert enthält. Die Milch ist undurchsichtig, weiß, weißlich gelb oder in dünneren Schichten etwas bläulich weiß, von schwachem, fadem Geruch und mildem, schwach süßlichem Geschmack. Das spez. Gewicht bei +15° C ist 1,028—1,0345. Die Gefrierpunktserniedrigung ist $\Delta = 0,53$ bis $0,58^\circ$, als Mittel $0,545^\circ$, und die mol. Konzentration 0,298.

Die Reaktion der ganz frischen Milch ist regelmäßig gegen Lackmus amphoter. Die Stärke des sauren, resp. des alkalischen Anteiles dieser amphoteren Reaktion ist von verschiedenen Forschern, wie THÖRNER, SEBELIEN und COURANT² bestimmt worden. Die Zahlen fallen bei Anwendung verschiedener Indikatoren etwas verschieden aus, und außerdem sind sie für die Milch verschiedener Tiere wie auch zu verschiedenen Zeiten während der Laktationsperiode etwas schwankend. Auch die erste und letzte Portion derselben Melkung haben eine etwas verschiedene Reaktion. COURANT hat den alkalischen Anteil mit $\frac{n}{10}$ Schwefelsäure unter Anwendung von blauem Lackmoid und den sauren

mit $\frac{n}{10}$ Natronlauge unter Anwendung von Phenolphthalein als Indikator bestimmt. Er fand, als Mittel für die erste und letzte Portion der Melkung bei 20 Kühen, daß 100 ccm Milch für blaues Lackmoid ebenso alkalisch wie 41 ccm $\frac{n}{10}$ Lauge und für Phenolphthalein ebenso sauer wie 19,5 ccm $\frac{n}{10}$ Schwefelsäure reagieren. Die wirkliche Reaktion der Kuhmilch, wie sie nach der elektrometrischen Bestimmung sich ergibt, ist dagegen wie die Reaktion der tierischen Säfte und Gewebe im allgemeinen fast ganz neutral. Nach H. DAVIDSOHN³ ist als Mittel $p_H = 6,57$.

An der Luft verändert sich die Milch nach und nach und ihre Reaktion wird mehr sauer, indem nämlich durch die Einwirkung von Mikroorganismen der Milchzucker allmählich in Milchsäure übergeführt wird.

Ganz frische, amphoter reagierende Milch gerinnt beim Sieden nicht, sondern liefert höchstens eine aus geronnenem Kasein und Kalksalzen bestehende Haut, welche nach dem Entfernen rasch sich erneuert. Nach hinreichend starker, spontaner Säurebildung gerinnt sie jedoch beim Sieden, und zuletzt, wenn eine genügende Menge Säure sich gebildet hat, gerinnt sie bei Zimmertemperatur spontan zu einer festen Masse. Es kann dabei, besonders in der Wärme, das Kaseingerinnsel sich zusammenziehen und eine gelbliche oder gelblich-grüne, saure Flüssigkeit (saure Molken) sich ausscheiden.

Bei der spontanen Säuerung der Milch ist eine Milchsäurebildung das Wesentlichste; hierbei kann aber auch eine Bildung von Bernsteinsäure stattfinden. Das Material, aus dem diese Säuren entstehen, ist der Milchzucker (und die Milchphosphorfleischsäure?). Außer Milchsäuren, sowohl der optisch inaktiven wie der rechts- oder linksdrehenden Säure, und Bernsteinsäure können bei der bakteriischen Zersetzung der Milch auch flüchtige Säuren wie Essigsäure, Buttersäure u. a. entstehen.

¹ Eine sehr reichhaltige Zusammenstellung der Literatur über Milch findet man bei RAUDNITZ, „Die Bestandteile der Milch“ in Ergebn. d. Physiol. 2, Abt. 1. Die Literatur der folgenden Jahre findet man in den Sammelreferaten von RAUDNITZ in Monatsschr. f. Kinderheilk. und MALYS Jahresb. bis zu 1918. ² THÖRNER, MALYS Jahresb. 22; SEBELIEN ebenda; COURANT, PFLÜGERS Arch. 50. ³ Zeitschr. f. Kinderheilk. 9.

Die Milch unterliegt bisweilen einer besonderen, eigentümlichen Art von Gerinnung, indem sie in eine dicke, zähe, schleimige Masse (dicke Milch) umgewandelt wird. Diese Umwandlung rührt angeblich von einer eigentümlichen Umsetzung des Milchzuckers her, bei welcher dieser eine schleimige Umwandlung erfährt. Diese eigentümliche Veränderung der Milch, deren Natur einer mehr eingehenden Untersuchung bedürftig ist, rührt von besonderen Mikroorganismen her.

Wird frisch gemolkene, amphoter reagierende Milch mit Lab versetzt, so gerinnt sie, besonders bei Körpertemperatur, rasch zu einer festen Masse (Käse), aus welcher allmählich eine gelbliche Flüssigkeit (süße Molken) ausgepreßt wird. Diese Gerinnung der Milch geschieht ohne Änderung der Reaktion und hat folglich mit der Säuregerinnung nichts zu tun.

In der Kuhmilch findet man zwar als Formbestandteile spärliche Kolostrumkörperchen (vgl. das Kolostrum) und einzelne blasse, kernhaltige Zellen. Die Zahl dieser Formbestandteile ist indessen verschwindend klein gegenüber der ungeheuren Menge des wesentlichsten Formbestandteiles, der Milchkügelchen.

Die **Milchkügelchen**. Diese bestehen aus äußerst kleinen Fetttröpfchen, deren Zahl nach WOLL¹ 1,06—5,75 Millionen in 1 cmm betragen soll, und deren Durchmesser nach ihm 0,0024—0,0046 mm und als Mittel für Tiere verschiedener Rassen 0,0037 mm beträgt. Daß die Milchkügelchen Fett enthalten, ist unzweifelhaft, und man betrachtet es als feststehend, daß sämtliches Milchfett in ihnen sich vorfindet. Eine andere, streitige Frage ist dagegen die, ob die Milchkügelchen ausschließlich aus Fett bestehen oder daneben auch Eiweiß enthalten.

Nach einer Beobachtung ASCHERSONS² sollen Fetttröpfchen in einer alkalischen Eiweißlösung mit einer feinen Eiweißhülle, einer sog. Haptogenmembran, sich überziehen. Im Anschlusse an die Beobachtungen QUINCKES³ über das Verhalten der Fettkügelchen in einer mit Gummi bereiteten Emulsion hat man auch recht allgemein angenommen, daß in der Milch jedes Fettkügelchen durch Molekularattraktion von einer Schicht Kaseinlösung umgeben sei, welche das Zusammenfließen der Kügelchen verhindere. Alles, was die physikalische Beschaffenheit des Kaseins in der Milch verändert oder die Ausfällung desselben bewirkt, muß folglich die Lösung des Fettes durch den Äther ermöglichen, und in dieser Weise erklärt man die Lösung des Fettes durch Äther nach Zusatz von Alkalien, Säuren oder Lab.

Die Untersuchungen von V. STORCH haben es wahrscheinlich gemacht, daß die Milchkügelchen mit einer Membran von einer besonderen schleimigen Substanz umgeben sind. Diese Substanz ist sehr schwer löslich, enthält 14,2 bis 14,79% Stickstoff und gibt beim Sieden mit Salzsäure Zucker und jedenfalls einen reduzierenden Stoff. Sie ist also weder Kasein noch Laktalbumin, wogegen sie allem Anscheine nach mit der von RADENHAUSEN und DANILEWSKY nachgewiesenen sog. „Stromsubstanz“ identisch ist. Daß diese Substanz wie eine Membran die Fettkügelchen umhüllt, konnte STORCH durch Färbung derselben mit gewissen Farbstoffen wahrscheinlich machen. Später haben VÖLTZ und auch BAUER weitere Gründe für die Annahme einer Membran angeführt. Auf der anderen Seite haben DROOP-RICHMOND und BONNEMA⁴ gewisse Gründe gegen die Ansicht von STORCH geltend zu machen versucht. Wenn aber die Beobachtung von STORCH, daß die gereinigten Fettkügelchen eine besondere, von den gelösten Eiweißstoffen der Milch wesentlich verschiedene Proteinsubstanz enthalten, richtig ist, gewinnt die Annahme eines besonderen Stoffes als Hülle oder Stroma der Fettkügelchen sehr an Wahrscheinlichkeit. Die Richtigkeit dieser Beobachtung von STORCH hat später in den Untersuchungen von ABDERHALDEN und VÖLTZ⁵ eine Stütze gefunden. Bei Säurehydrolyse der Proteinstoffe

¹ F. W. WOLL, On the Conditions influencing the number and size of fat globules in cows milk. Wisconsin exper. station, agric. science 6, 1892. ² Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1840. ³ PFLÜGERS Arch. 19. ⁴ V. STORCH, vgl. MALYS Jahresb. 27; RADENHAUSEN und DANILEWSKI, Forschungen auf dem Gebiete der Viehhaltung. Bremen 1880, Heft 9; VÖLTZ, PFLÜGERS Arch. 102; H. BAUER, Bioch. Zeitschr. 32; DROOP RICHMOND, vgl. chem. Zentralbl. 1904, 2, 356; BONNEMA ebenda 1243. ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 59.

der Milchkügelchen erhielten sie nämlich Glykokoll, welches sowohl in dem Kasein wie in dem Laktalbumin fehlen soll, und die Milchkügelchen müssen wohl also auch anderes Eiweiß enthalten. Die von späteren Forschern in dem Laktalbumin gefundenen höchst unbedeutenden Mengen Glykokoll (siehe unten, Laktalbumin) können nämlich schwerlich auf diese Ansicht einwirken.

Das Milchfett, wie es unter dem Namen Butter erhalten wird, besteht hauptsächlich aus Triglyzeriden von Olein- und Palmitinsäure. Daneben enthält es auch als Triglyzeride Myristinsäure, Stearinsäure, kleine Mengen von Laurinsäure, Arachinsäure und Dioxystearinsäure und außerdem Buttersäure und Kapronsäure, nebst Spuren von Kapryl- und Kaprinsäure. Hierbei ist jedoch zu beachten (was schon im Kapitel 4 hervorgehoben wurde), daß neben Triglyzeriden aus nur einer Fettsäure, wie z. B. Triolein, auch gemischte Glyzeride, wie z. B. Oleodipalmitin, Stearodipalmitin, Butyrodioleoin oder Butyropalmitoolein im Milchfett vorkommen. Das Milchfett enthält auch ein wenig Phosphatide (Lezithin) und Cholesterin und einen gelben Farbstoff. Die Menge der flüchtigen Fettsäuren in der Butter beträgt nach DUCLAUX gegen 70⁰/₁₀₀, darunter 37–51⁰/₁₀₀ Buttersäure und 30–33⁰/₁₀₀ Kapronsäure. Das nicht flüchtige Fett enthält meistens gegen 300–400⁰/₁₀₀ Ölsäure (darin andere, mehr ungesättigte Fettsäuren miteinbegriffen) und im übrigen gewöhnlich hauptsächlich Palmitinsäure, beide als Glyzeride. Die Zusammensetzung der Butter ist jedoch nicht konstant, sondern unter verschiedenen Verhältnissen eine recht wechselnde¹. Ob das Fett der kleineren Milchkügelchen eine etwas andere Zusammensetzung als das der größeren hat, ist eine strittige Frage.

Das Milchplasma oder diejenige Flüssigkeit, in welcher die Milchkügelchen suspendiert sind, enthält mehrere verschiedene Eiweißkörper, über deren Anzahl und Natur die Angaben allerdings etwas divergieren, unter denen aber die drei folgenden, Kasein, Laktoglobulin und Laktalbumin die am längsten bekannten sind. Hierzu kommt noch ein alkohollösliches Protein (vgl. unten). Die Milchflüssigkeit enthält mindestens zwei Kohlehydrate, von denen jedoch nur das eine, der Milchzucker, von größerer Bedeutung ist. Sie enthält ferner als sog. Extraktivstoffe Harnstoff, in sehr kleinen Mengen Kreatin und Kreatinin, ferner Orotsäure, Adenin und Guanin², Harnsäure, Cholesterin, Phosphatide, Zitronensäure (SOXHLET und HENKEL)³, Enzyme, Spuren von Azeton (ENGFELDT)⁴ und endlich auch Mineralstoffe und Gase.

Kasein. Diese Proteinsubstanz, welche bisher mit Sicherheit nur in der Milch nachgewiesen ist, gehört der Nukleoalbumin-Gruppe an und unterscheidet sich von den Albuminaten vor allem durch ihren Phosphorgehalt und durch ihr Verhalten zu dem Labenzyme. Das Kasein der Kuhmilch hat ungefähr folgende Zusammensetzung C 53,0, H 7,0, N 15,7, S 0,8, P 0,7 und O 22,8⁰/₁₀₀. Die spez. Drehung desselben ist nach HOPPE-SEYLER etwas schwankend; in neutraler Lösung soll (α) D = – 80⁰ sein; in schwach alkalischer Lösung ist die Drehung stärker, nach LONG⁵ – 97,8 à 111,8⁰ in einer Lösung von $\frac{n}{10} - \frac{n}{5}$ NaOH. Inwieweit das Kasein der verschiedenen Milchsorten identisch ist, bzw. inwieweit es mehrere verschiedene Kaseine gibt, läßt sich schwer durch die Elementaranalyse entscheiden. Nach TANGL und J. CSÓKÁS⁶ scheinen jedoch die Pferde- und Eselkaseine etwas reicher an Stickstoff (bzw. 16,44 und 16,28⁰/₁₀₀),

¹ DUCLAUX, Compt. Rend. 104. Die Angaben über die Zusammensetzung des Milchfettes sind indessen sehr abweichend, wie aus der sehr umfangreichen landwirtschaftlichen Literatur zu ersehen ist. ² C. VOEGTLIN und C. P. SHERWIN, Journ. of biol. Chem. 33. ³ Zit. nach F. SÖLDNER, Die Salze der Milch. Landw. Versuchsst. 35. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 95. ⁵ HOPPE-SEYLER, Handb. d. physiol. u. pathol.-chem. Anal. 6. Aufl., S. 259; LONG, Journ. amer.-chem. Soc. 27. ⁶ PFLÜGERS Arch. 121.

aber ärmer an Schwefel (bzw. 0,528 und 0,588%) und Kohlenstoff (bzw. 52,36 und 52,57%) als das Kasein der Wiederkäuer zu sein. Das Eselkasein war reicher an Phosphor (1,057%) als die Pferde- und Kuhkaseine (beide mit 0,887%). Es ist indessen zu bemerken, daß selbst wenn die Elementaranalyse und der Gehalt an Aminosäuren große Übereinstimmung zeigen, die Kaseine trotzdem verschiedener Art sein können. So konnten H. W. DUDLEY und H. E. WOODMAN¹ durch Razemisierung des Kaseins mit Alkali nach DAKIN zeigen, daß Kuh- und Schafkasein bezüglich der optischen Aktivität gewisser durch Hydrolyse erhaltenen Aminosäuren verschieden sich verhalten, was auf eine Spezifität gleich zusammengesetzter Kaseine hindeutet.

Eigenschaften. Das Kasein stellt trocken ein staubfeines, weißes Pulver dar, welches in reinem Wasser keine meßbare Löslichkeit hat (LAQUEUR und SACKUR). Auch in Lösungen der gewöhnlichen Neutralsalze ist es nur sehr wenig löslich. Von einer 1%igen Lösung von Fluornatrium, Ammonium- oder Kaliumoxalat wird es dagegen nach ARTHUS ziemlich leicht gelöst. Ebenso ist es nach B. ROBERTSON löslicher in Kaliumcyanid und in den Alkalisalzen einiger flüchtigen Fettsäuren, namentlich Buttersäure und Valeriansäure, als in den Lösungen der gewöhnlichen Neutralsalze. Es ist nach L. v. SLYKE und BOSWORTH eine achtbasische Säure, deren Molekulargewicht rund 8888 ist und deren Äquivalentgewicht nach ihnen, LAQUEUR und SACKUR² und anderen um etwa 1100 sich bewegt und gleich 1111 gesetzt worden ist.

Kaseinate. Das Kasein löst sich leicht in Wasser mit Hilfe von Alkalien oder alkalischen Erden, auch Kalziumkarbonat, aus welchem es die Kohlensäure austreibt, und es kann hierbei Kaseinate von verschiedener Zusammensetzung bilden. Löst man das Kasein in Kalkwasser und setzt dann dieser Lösung vorsichtig stark verdünnte Phosphorsäure bis zu (für Lackmus) neutraler Reaktion zu, so bleibt das Kasein als kolloidale Verbindung in Lösung. Die kalkhaltigen Kaseinlösungen sind opalisierend und nehmen beim Erwärmen das Aussehen der fettarmen Milch an (was übrigens von den Salzen des Kaseins mit alkalischen Erden überhaupt gilt). Es ist deshalb auch kaum zu bezweifeln, daß die weiße Farbe der Milch zum Teil auch von Kasein und Kalziumphosphat herrührt. Verbindungen von Kasein mit Alkalien, Kalzium und Magnesium sind von vielen Forschern, unter anderen von L. v. SLYKE³ und Mitarbeitern dargestellt worden. Die letztgenannten haben 4 Reihen von Salzen mit Erdalkalien erhalten. Das Monokalziumkaseinat, mit 0,22% Ca, ist unlöslich in Wasser, löst sich aber in 5%iger NaCl-Lösung unter Umwandlung zu Natriumkaseinat und Chlorkalzium. Das gegen Lackmus neutral reagierende Salz, mit 1,07% Ca, und das gegen Phenolphthalein neutral reagierende, basische Salz, mit 1,78% Ca (und 8 gesättigten Valenzen), scheinen dem neutralen, resp. basischen Kalziumsalze nach SÖLDNER⁴ zu entsprechen.

Nach physikalisch-chemischen Methoden und darauf gegründeten Überlegungen hat man die salzbildende Fähigkeit des Kaseins wie die Natur der fraglichen Verbindungen diskutiert und aus den Resultaten sowohl das Äquivalent- wie das Molekulargewicht des Kaseins berechnet. Da diese Untersuchungen untereinander zu abweichende Resultate gegeben haben, die kaum sicherer als die von älteren Forschern erhaltenen zu sein scheinen, hat Verf. es zu früh gefunden, über dieselben in einem Lehrbuch zu berichten.

Kaseinatlösungen gerinnen nicht beim Sieden, die Kaseinkalklösungen überziehen sich aber dabei wie die Milch mit einer Haut. Von sehr wenig Säure

¹ Bioch. Journ. 9. ² E. LAQUEUR und O. SACKUR, HOFMEISTERS Beiträge 3; M. ARTHUS, Thèses presentées à la faculté des sciences de Paris, 1. thèse Paris 1893; L. v. SLYKE und A. W. BOSWORTH, Journ. of biol. Chem. 14. Vgl. auch T. B. ROBERTSON ebenda 2 und L. und D. v. SLYKE, Amer. chem. Journ. 33. ³ Mit BOSWORTH, Journ. of biol. Chem. 14, mit O. B. WINTER ebenda 17. ⁴ Die Salze usw., l. c.

werden sie gefällt, aber gleichzeitig anwesende Neutralsalze wirken der Ausfällung etwas entgegen. Eine salzhaltige Kaseinlösung oder gewöhnliche Milch erfordert deshalb auch zur Fällung etwas mehr Säure als eine salzfreie Kaseinlösung derselben Konzentration. Das gefällte Kasein löst sich sehr leicht wieder in einem kleinen Überschuß von Salzsäure, weniger leicht in überschüssiger Essigsäure. Die Verbindungen zwischen Kasein und Säure werden wie andere Eiweiß-Säureverbindungen durch Neutralsalze gefällt. Von Mineralsäuren im Überschuß werden die obengenannten sauren Lösungen ebenfalls gefällt¹. Von kalkhaltigem Kochsalz oder Magnesiumsulfat in Substanz wird das Kasein mit unveränderten Eigenschaften aus der neutralen Kaseinlösung oder aus der Milch gefällt². Metallsalze, wie Alaun-, Zink- oder Kupfersulfat fällen eine neutrale Kaseinlösung vollständig.

Beim Trocknen auf 100° C wird das Kasein nach LAQUEUR und SACKUR zersetzt und in zwei Körper gespalten. Der eine, von ihnen Kaseid genannt, ist in verdünnten Alkalien unlöslich, der andere, das Isokasein, ist darin löslich. Das Isokasein ist eine etwas stärkere Säure, hat andere Fällungsgrenzen und ein etwas geringeres Äquivalentgewicht als das Kasein.

Verhalten zu Lab. Dasjenige, was das Kasein am meisten charakterisiert, ist seine Eigenschaft bei Gegenwart von einer hinreichend großen Menge Kalksalz mit Lab zu gerinnen. In kalksalzfreier neutraler Lösung gerinnt das Kasein nicht mit Lab; aber es wird hierbei derart verändert, daß die Lösung nunmehr (selbst wenn das zugesetzte Enzym durch Erhitzen zerstört wird) bei Zusatz von einer Menge Kalksalz, welche in der mit Lab nicht behandelten Kaseinlösung keine Fällung erzeugt, eine geronnene Masse von den Eigenschaften des Käses gibt. Die Einwirkung des Labenzymes, des Chymosins, auf das Kasein findet also auch bei Abwesenheit von Kalksalzen statt. Die letzteren sind nur für die Gerinnung, d. h. die Ausscheidung des Käses notwendig, und der Gerinnungsprozeß verläuft also in zwei Stadien. Das erste ist die Umwandlung des Kaseins durch das Chymosin, das zweite ist die durch Kalksalze bewirkte sichtbare Gerinnung. Diese, zuerst von HAMMARSTEN festgestellten Tatsachen sind später wiederholt, namentlich von ARTHUS und PAGÈS, von FULD, SPIRO und LAQUEUR u. a.³ bestätigt und eingehend studiert worden.

Der bei der Gerinnung der Milch gebildete Käse enthält reichliche Mengen von Kalziumphosphat. Nach SOXHLET und SÖLDNER sind trotzdem nur die löslichen Kalksalze von wesentlicher Bedeutung für die Gerinnung, während das Kalziumphosphat bedeutungslos sein soll. Nach COURANT kann das Kalziumkasein bei der Gerinnung wenn Dikalziumphosphat in der Lösung enthalten ist, einen Teil desselben als Trikalziumphosphat mit niederreißen, wobei in dem Labserum Monokalziumphosphat in Lösung bleibt. Eine neutral reagierende Lösung von Kaseinkalzium gerinnt nicht mit Lab allein, sondern erst wenn lösliches Kalksalz zugesetzt wird. Gegenüber der allgemein herrschenden Ansicht, daß die löslichen Kalksalze von wesentlicher Bedeutung für die Gerinnung sind, ist indessen VAN DAM⁴ auf Grund seiner Untersuchungen zu der Ansicht gelangt, daß im Gegenteil die Menge des an Kasein gebundenen Kalkes das für den Gerinnungsvorgang Maßgebende ist. Die Rolle der Kalksalze bei der Gerinnung ist also nicht ganz klar und dasselbe gilt von dem chemischen Verlaufe bei der Labgerinnung.

Wenn man mit reinen Lösungen von Kasein und möglichst reinem Lab arbeitet, findet man immer nach beendeter Gerinnung in dem Filtrate in sehr kleinen Mengen einen Eiweißkörper, das Molkeneiweiß, welches in irgend

¹ Über die Säureverbindungen des Kaseins und die Säureaufnahme durch dasselbe vgl. man: LAXA, *Milchwirtsch. Zentralbl.* 1905, Heft 12; J. H. LONG, *Journ. of amer. chem. Soc.* 29; L. und D. VAN SLYKE, *Amer. chem. Journ.* 38; T. B. ROBERTSON, *Journ. of biol. Chem.* 4. ² Vgl. hierüber die Arbeiten von HAMMARSTEN und von SCHMIDT-NIELSEN, *HAMMARSTEN-Festschr.* 1906. ³ HAMMARSTEN, vgl. MALYS *Jahresb.* 2 u. 4; ferner, *Zur Kenntnis des Kaseins usw.* *Nova Acta Reg. Soc. Scient. Upsal.* 1877. *Festschr.*, und *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 22; ARTHUS et PAGÈS, *Arch. de Physiol.* 1; SPIRO, *Mém. Soc. biol.* 43; FULD, *HOFMEISTERS Beiträge* 2 und *Ergebn. d. Physiol.* 1; SPIRO, *HOFMEISTERS Beiträge* 6, 7 u. 8; LAQUEUR ebenda 7. ⁴ *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 58.

einer Beziehung zu der Gerinnung steht. Dieses, zuerst von HAMMARSTEN nachgewiesene Verhalten ist später von vielen anderen, wie von FULD, SPIRO und SCHMIDT-NIELSEN, bestätigt worden. Das Molkeneiweiß wird meistens als eine Albumosesubstanz betrachtet, und KÖSTER¹ fand in ihm 13,2% Stickstoff. In Übereinstimmung mit diesen Beobachtungen wird die Kaseingerinnung mit Lab in neutralem Medium von einigen als ein Spaltungsvorgang aufgefaßt, bei welchem die Hauptmasse des Kaseins, angeblich bisweilen mehr als 90% desselben, als ein dem Kasein nahestehender Stoff, das Parakasein², abgespalten und bei Gegenwart von genügenden Mengen Kalksalzen als Parakaseinkalk (Käse) ausgefällt wird, während die abgespaltene Albumosesubstanz (Molkeneiweiß) in Lösung bleibt.

Für die Richtigkeit dieser Annahme glaubte J. FREID³ neue Wahrscheinlichkeitsgründe anführen zu können, indem er unter anderem fand, daß das Parakasein eine andere elementäre Zusammensetzung, namentlich einen niedrigeren Stickstoffgehalt als das Kasein hat. Demgegenüber hat aber BOSWORTH⁴ für beide Stoffe dieselbe Zusammensetzung gefunden, und bei der Labgerinnung findet nach ihm eine Spaltung des Kaseins in zwei Moleküle Parakasein statt. Die ein- und zweibasischen Salze des Parakaseins enthalten nach ihm und L. v. SLYKE doppelt soviel Base wie die entsprechenden Kaseinate, und das Molekulargewicht des Parakaseins soll nur halb so groß wie das des Kaseins sein.

Das Parakasein ähnelt sehr dem Kasein, kann aber nicht von neuem mit Lab gerinnen. Eine Lösung von Alkaliparakaseinat wird viel leichter als eine Alkalikaseinatlösung derselben Konzentration von CaCl_2 gefällt, und die Fällungsgrenzen für gesättigte Ammoniumsulfatlösung, sowohl die obere wie die unterste Grenze, liegen nach LAQUEUR niedriger für eine Parakasein- als für eine Kaseinlösung. Die innere Reibung der Parakaseinlösungen ist ferner nach ihm wie nach FREID geringer als die der Kaseinlösungen, und zwar, nach LAQUEUR, um 20%.

Bei fortgesetzter Einwirkung von Labenzym auf das Parakasein hat man in mehreren Fällen (PETRY, SLOWTZOFF, v. HERWERDEN⁵ eine weitere Umwandlung des letzteren gefunden, welches Verhalten man in verschiedener Weise gedeutet und auch durch die Annahme von der Anwesenheit anderer proteolytischen Enzyme in den (unreinen) Labpräparaten erklärt hat. Diese letztere Annahme hat vieles für sich, und wie es scheint, handelt es sich hier jedenfalls nur um sekundäre Prozesse, die mit der eigentlichen Parakaseinbildung nichts zu tun haben. Man findet nämlich auch nach der kürzesten Einwirkung des Labes das Molkeneiweiß, und die fortgesetzte Abspaltung geschieht mit ganz anderer Geschwindigkeit. So fand z. B. SCHMIDT-NIELSEN, daß die Menge des Molkeneiweißes schon nach der Einwirkung von Lab während 15 Minuten 3%, nach sechsständiger Einwirkung dagegen nur 4,25% von dem Kaseinstickstoffe betrug. Die Möglichkeit ist übrigens nicht ausgeschlossen, daß das Molkeneiweiß nur eine das Kasein verunreinigende Substanz ist, die bei der Gerinnung in Lösung bleibt.

Frische, unveränderte Milch gerinnt bekanntlich nicht beim Erhitzen; bei nicht zu rascher Labwirkung kann man aber ein Stadium beobachten, in welchem die Milch beim Erhitzen gerinnt (Metakaseinreaktion).

Bei der Labgerinnung in einem sauren Medium liegen die Verhältnisse etwas anders als bei der Gerinnung bei neutraler Reaktion. In ersterem Falle

¹ SCHMIDT-NIELSEN, HAMMARSTEN-Festschrift 1906; KÖSTER, vgl. MALYS Jahresb. 11, 14. Zusammenstellungen der Literatur über die Kaseingerinnung findet man bei E. FULD, Ergebn. d. Physiol. 1; RAUDNITZ ebenda 2 und E. LAQUEUR, Bioch. Zentralbl. 4, 344. ² In Analogie mit den Namen Fibrinogen und Fibrin nennen mehrere englische und amerikanische Forscher die Muttersubstanz des Käses Kaseinogen statt Kasein. Dieser Name ist indessen nicht besonders glücklich gewählt, da der lateinische Name für Käse bekanntlich Caseus und nicht Caseinum ist. Da es außerdem zu Verwirrung führt, wenn einige als Kasein den Käse, andere dagegen die Muttersubstanz desselben bezeichnen, liegen nach der Ansicht des Verfassers keine triftigen Gründe vor, die alten Namen Kasein und Parakasein zu verlassen. ³ Über den Unterschied von Kasein und Parakasein. Diss. Breslau 1914. ⁴ Journ. of biol. Chem. 15 u. 19. ⁵ PETRY, HOFMEISTERS Beiträge 8; SLOWTZOFF ebenda 9; M. v. HERWERDEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 52; W. VAN DAM ebenda 61.

findet selbst bei sehr niedrigen Säuregraden und bei Abwesenheit von freier, auf Kongopapier reagierender Chlorwasserstoffsäure in der Kaseinlösung sehr rasch eine tiefgreifende Spaltung mit Bildung von reichlichen Albumosemengen statt. Eine Albumosebildung findet allerdings auch in Alkalikaseinatlösungen statt, in nur geringer Menge bei neutraler Reaktion aber in steigender Menge mit abnehmendem Alkaligehalte der Lösung; und in den stark sauer (auf Lackmus) reagierenden Dialkalikaseinatlösungen kann sie innerhalb einer Stunde bei Körpertemperatur sogar 50% von der Kaseinmenge betragen. In einer Dikalziumkaseinatlösung kann sogar ohne Zusatz von löslichem Kalziumsalz eine Koagulation, d. h. eine Ausfällung von Parakasein, auftreten infolge davon, daß das Parakasein eine größere Kalziummenge zur Lösung als das Kasein erfordert¹.

Pepsinverdauung. Bei der Verdauung einer Lösung von Kasein in Pepsinchlorwasserstoffsäure findet neben der Albumosebildung mehr oder weniger rasch eine Ausscheidung von Pseudonuklein statt. Diese Ausscheidung kommt früher und reichlicher zum Vorschein bei niedrigerem als bei höherem Säuregrade und die Pseudonukleinfällung hat im ersteren Falle einen niedrigeren Phosphorgehalt als im letzteren. Nach SALKOWSKI ist die Menge des abgespaltenen Pseudonukleins von der Relation zwischen Kasein und Verdauungsflüssigkeit derart abhängig, daß sie mit steigenden Mengen Pepsinsalzsäure abnimmt. Bei Gegenwart von 500 Pepsinsalzsäure auf 1 g Kasein konnte SALKOWSKI eine vollständige Verdauung des Kaseins ohne irgendwelchen Rückstand von Pseudonuklein erhalten².

Sowohl bei der Pepsin- wie bei der Trypsinverdauung spaltet sich ein mit anhaltender Verdauung zunehmender Teil des organisch gebundenen Phosphors als Orthophosphorsäure ab, während ein anderer Teil des Phosphors in organischer Bindung sowohl in den Albumosen wie in den echten Peptonen zurückbleibt.

Aus den peptischen Verdauungsprodukten des Kaseins, nach Abtrennung des Pseudonukleins, hat SALKOWSKI³ eine phosphorreiche Säure isoliert, die von ihm als eine Paranukleinsäure bezeichnet wurde. Diese Säure, welche die Biuretprobe und eine schwache Xanthoproteinsäurereaktion gab, enthielt 4,05–4,31% Phosphor. Ein noch phosphorreicheres Produkt, mit 6,9% P, welches Polypeptidphosphorsäure genannt wurde, hat REH aus den peptischen Verdauungsprodukten des Kaseins dargestellt. Dieses Produkt, welches ebenfalls die obengenannten Proteinreaktionen gab und also nicht mit den Nukleinsäuren vergleichbar ist, zeichnete sich durch einen auffallend hohen Gehalt an Amidstickstoff — 23,8% — aus. Unter den von REH erhaltenen Produkten fand DIETRICH⁴ ein Gemenge von mindestens vier verschiedenen Kalksalzen von Peptoncharakter und welche er als polypeptidartige Verbindungen mit P_2O_5 , Kaseonphosphorsäuren, betrachtete. Der Gehalt an Phosphor war bzw. 10,0, 4,1, 3,84 und 3,88%.

Die Darstellung des Kaseins kann in folgender Weise geschehen. Die Milch wird mit 4 Vol. Wasser verdünnt und das Gemenge mit Essigsäure zu 0,75–1%₀₀ versetzt. Das hierbei sich ausscheidende Kasein wird durch wiederholtes Auflösen in Wasser mit Hilfe von möglichst wenig Alkali, Filtration, Ausfällung mit Essigsäure und gründliches Auswaschen mit Wasser gereinigt. Die Hauptmasse des Milchfettes wird bei der ersten Filtration von dem Filtrum zurückgehalten, und die das Kasein verunreinigenden Spuren von Fett werden zuletzt durch Alkohol-Ätherbehandlung entfernt. Um ein fast aschefreies, phosphorärmeres Präparat zu erhalten, kann man nach einem von L. v. SLYKE und BOSWORTH angegebenen Verfahren den Kalk mit Ammoniumoxalat entfernen. v. SLYKE und BAKER⁵ haben auch ein anderes Verfahren zur Reindarstellung des Kaseins ausgearbeitet.

Laktoglobulin hat zuerst SEBELIEN⁶ aus der Kuhmilch durch Sättigung derselben mit Kochsalz in Substanz (wobei das Kasein ausgefällt wird) und

¹ Vgl. HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 102. ² PFLÜGERS Arch. 63 und Zeitschrift f. physiol. Chem. 27. ³ Ebenda 32. ⁴ A. REH, HOFMEISTERS Beiträge 11; M. DIETRICH, Bioch. Zeitschr. 22. ⁵ L. v. SLYKE mit BOSWORTH, Journ. of biol. Chem. 14; mit J. C. BAKER ebenda 35. ⁶ Zeitschr. f. physiol. Chem. 9.

Sättigung des Filtrates mit Magnesiumsulfat dargestellt. OSBORNE¹ und Mitarbeiter fanden für das Laktoglobulin folgende mittlere Zusammensetzung C 51,88, H 6,96, N 15,44, S 0,86 und P 0,24%. Der Phosphor rührt jedenfalls zum Teil von einem Phosphatid her, und das Laktoglobulin dürfte vielleicht ein Lezithalbumin sein. Ein von TIEMANN² aus Kolostrum isoliertes Globulin hatte einen wesentlich niedrigeren Kohlenstoffgehalt, 49,83%.

Laktalbumin ist ebenfalls zuerst von SEBELIEN aus der Milch in gereinigtem Zustande dargestellt worden. Seine Zusammensetzung ist nach SEBELIEN folgende: C 52,19, H 7,18, N 15,77, S 1,73, O 23,13%, und das von OSBORNE und Mitarbeitern isolierte Laktalbumin hatte eine nur wenig abweichende Zusammensetzung. Das Laktalbumin hat die Eigenschaften der Albumine und es kristallisiert nach WICHMANN in ähnlicher Form wie das Serum- oder Ovalbumin. Es gerinnt je nach der Konzentration und dem Salzgehalte bei + 72 bis + 84° C. Es steht dem Serumalbumin nahe, unterscheidet sich aber von ihm durch eine bedeutend niedrigere spez. Drehung (α) $D = -37^\circ$. Nach FASAL soll es besonders reich an Tryptophan, 3,07% sein. Während man früher aus dem Laktalbumin weder Glykokoll noch Serin und Oxyglutaminsäure hatte darstellen können, erhielten D. B. JONES und C. O. JOHNS³ von den genannten Aminosäuren resp. 0,37, 1,76 und 10%. Sie fanden auch viel Asparaginsäure, nämlich 9,30% gegen etwa 1% in älteren Analysen.

Das Prinzip für die Darstellung des Laktalbumins ist dasselbe wie für die Darstellung des Serumalbumins aus dem Serum. Das Kasein und das Globulin scheidet man mit $MgSO_4$ in Substanz aus und behandelt dann das Filtrat wie oben (S. 208) angegeben. Ein methodisches Verfahren zur Trennung und Reinigung der drei Eiweißstoffe Kasein, Laktoglobulin und Laktalbumin haben OSBORNE und Mitarbeiter⁴ angegeben.

Die von OSBORNE und Mitarbeitern isolierte, alkohollösliche und in dieser Hinsicht dem Gliadin ähnelnde Proteinsubstanz hatte als Mittel die Zusammensetzung C 54,91, H 7,17, N 15,71, S 0,95 und P 0,08%. Sie lieferte als Hydrolyseprodukte: Arginin 2,92, Histidin 2,28, Lysin 3,98 und Tyrosin 2,47%. In Alkohol von 50—80% löst sie sich reichlich bei Temperaturen über + 30°, in absolutem Alkohol ist sie unlöslich. In Wasser ist sie zum Teil (als Säureverbindung) löslich und wird sowohl von sehr verdünntem Alkali wie von verdünnter Essigsäure gelöst.

Das Vorkommen von Albumosen und Peptonen in der Milch ist nicht bewiesen. In neuester Zeit haben allerdings B. BLEYER und O. KALLMANN⁵ sogar Zahlen für die Menge des Albumenstickstoffes in der Kuhmilch angegeben. Sie haben aber nicht gezeigt, inwieweit die von ihnen als Albumosen bezeichneten Substanzen in der Milch präformiert vorkommen oder Laborationsprodukte gewesen sind. Albumoseähnliche Substanzen entstehen nämlich leicht als Laborationsprodukte aus den anderen Eiweißstoffen der Milch. Ein solches Laborationsprodukt ist das Laktoprotein von MILLON und COMAILLE, ein Gemenge von wenig Kasein mit verändertem Albumin und durch die chemischen Operationen entstandener Albumose⁶. Bezüglich des Opalinsins vgl. man die Menschenmilch.

Die Milch enthält ferner nach SIEGFRIED ein der Phosphorfleischsäure verwandtes Nukleon, welches als Spaltungsprodukte Gärungsmilchsäure (statt Paramilchsäure) und eine besondere Fleischsäure, die Orylsäure (statt der Muskelfleischsäure) geben soll. Die Milchphosphorfleischsäure soll als Eisenverbindung aus der von Kasein und koagulablem Eiweiß wie auch von Erdphosphaten befreiten Milch ausgefällt werden können. Das Vorkommen des Nukleons als chemisches Individuum wird jedoch von anderer Seite gelehnet⁷.

Nach OSBORNE und WAKEMAN⁸ enthält die Kuhmilch zwei Phosphatide, die (nach der Ausfällung des Kaseins) von dem koaguliertem Milcheiweiß mit

¹ Journ. of biol. Chem. 33. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 25. ³ WICHMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 27; FASAL, Bioch. Zeitschr. 44; JONES und JOHNS, Journ. of biol. Chem. 48.

⁴ TH. OSBORNE und A. J. WAKEMAN (mit C. S. LEAVENWORTH und O. L. NOLAN), Journ. of biol. Chem. 33. ⁵ Bioch. Zeitschr. 153. ⁶ Vgl. HAMMARSETN, MALYS Jahresb. 6, 13.

⁷ SIEGFRIED, Zeitschr. f. physiol. Chem. 21 u. 22. Vgl. auch OSBORNE und Mitarbeiter l. c. 33. ⁸ Journ. of biol. Chem. 21.

ausgefällt werden. Das eine soll ein Monoaminomonophosphatid von dem Lezithintypus, das andere ein Diaminomonophosphatid, welches vielleicht mit einem in Eidotter, Nieren und anderen Organen vorkommenden Phosphatid identisch ist, sein. Aminosäuren verschiedener Art und Purinbasen hat man in der Kuhmilch gefunden.

Die Milch enthält auch Enzyme verschiedener Art. Als solche hat man angegeben Katalase, Peroxydase und Reduktasen, Oxydasen oder Dehydrasen, über deren Vorkommen in der Milch verschiedener Tiere, wie auch über die Art ihrer Wirkungen, die Angaben indessen nicht ganz einstimmig sind. Unter diesen Enzymwirkungen hat man ein besonderes Interesse der SCHARDINGERSchen Reaktion gewidmet, welche darin besteht, daß die Milch bei 70° bei Gegenwart von Formaldehyd oder anderen Aldehyden gewisse Farbstoffe, wie Methylenblau, zu Leukobasen reduziert. Nach BACH reduziert dieses Enzym auch Nitrate zu Nitriten bei Gegenwart von Aldehyden und nach ihm können ferner die Aldehyde durch gewisse Purinbasen, Xanthin und Hypoxanthin, ersetzt werden, indem sie zu Harnsäure oxydiert werden. Das Enzym wirkt also auch als eine Xanthinoxydase. Ob aber die letztgenannte Wirkung wirklich von dem SCHARDINGERSchen oder von einem anderen besonderen Enzym herrührt, darüber ist man nicht einig gewesen. Nach den neuesten Untersuchungen von B. SBARSKY und D. MICHLIN¹, welche das Enzym aus Buttermilch dargestellt und in reinerem Zustande oder jedenfalls von viel kräftigerer Wirkung als frühere Forscher erhalten haben, soll es nur um ein Enzym sich handeln, welches sowohl Farbstoffe wie Nitrate reduziert und sowohl Aldehyde wie die genannten Purinstoffe oxydiert. Sie betrachten es als eine Oxydoreduktase und nennen es Perhydridase.

Betreffend die Enzyme der Milch ist übrigens folgendes zu nennen. Ein amylolytisches Enzym, welches Stärke in Maltose überführt, kommt besonders in der Frauenmilch vor, während es in der Kuhmilch fehlen kann und sonst nur in geringer Menge vorhanden ist. Gärungsenzyme, welche bei Abwesenheit von Mikroorganismen die Laktose unter Bildung von Milchsäure, Alkohol und CO₂ zersetzen, kommen nach STOKLASA² und seinen Mitarbeitern sowohl in Kuhmilch wie in Menschenmilch vor. Eine Lipase, welche wenigstens auf Monobutyryn wirkt, soll sowohl in der Kuh- wie besonders in der Frauenmilch vorkommen. Sowohl in den nun genannten zwei Milchsorten wie in einigen anderen fanden BABCOCK und RUSSEL³ ein proteolytisches, von ihnen Galaktase genanntes Enzym, welches dem Trypsin nahe steht, von ihm aber unter anderem dadurch sich unterscheidet, daß es in der Milch, selbst in den früheren Digestionsstadien, Ammoniak entwickelt. Das Vorkommen eines solchen Enzyms ist allerdings von ZAITSCHEK und v. SZONTAGH⁴ geleugnet worden, auf der anderen Seite haben aber VANDEVELDE, DE WAELE und SUGG⁵ das Vorkommen eines proteolytischen Enzymes in der Milch konstatieren können.

Orotsäure, C₅H₁₁N₂O₄·2H₂O, haben BISCARO und BELLONI⁶ einen von ihnen entdeckten, neuen Bestandteil der Milch genannt. Diese Säure, welche aus den entweißten Molken mit basischem Bleiazetat ausgefällt werden kann, ist wenig löslich in Wasser, kristallisiert und gibt mehrere kristallisierende Salze. Die Monomethyl- und Äthylester der Säure sind ebenfalls bekannt. Mit Kaliumpermanganat liefert die Säure Harnstoff.

Milchzucker, Laktose C₁₂H₂₂O₁₁ + H₂O. Dieser Zucker kann unter Aufnahme von Wasser in zwei Glukosen — Dextrose und Galaktose — sich spalten. Bei der Einwirkung von verdünnter Salpetersäure gibt er außer anderen organischen Säuren Schleimsäure. Bei stärkerer Einwirkung von Säuren entsteht neben Ameisensäure und Huminsubstanzen Lävulinsäure. Durch Alkali-

¹ Bioch. Zeitschr. 155, wo man die Literatur findet. ² Chem. Zentralbl. 1905, 1, 107. ³ MALYS Jahresb. 31. ⁴ PFLÜGERS Arch. 104. ⁵ VANDEVELDE, DE WAELE und SUGG, HOFMEISTERS Beiträge 5. ⁶ Vgl. Chem. Zentralbl. 1905, 2, 63.

einwirkung können unter anderen Produkten Milchsäure und Brenzkatechin entstehen.

Milchzucker kommt in der Regel nur in der Milch vor, doch hat man ihn auch im Harne der Wöchnerinnen bei Milchstauung wie auch im Harne nach Einnahme größerer Mengen dieses Zuckers gefunden.

Eigenschaften. Der Milchzucker kommt gewöhnlich als farblose, rhombische Kristalle mit 1 Mol. Kristallwasser, welches bei langsamem Erhitzen auf 100° C, leichter bei 130—140° C entweicht, vor. Kocht man eine Milchzuckerlösung rasch ein, so scheidet sich wasserfreier Milchzucker aus. Der gewöhnliche Milchzucker (das Hydrat) löst sich in 6 Teilen kaltem und in 2,5 Teilen siedendem Wasser; er schmeckt nur schwach süß. In Äther oder in absolutem Alkohol löst er sich nicht. Die Lösungen sind dextrogyr. Das Drehungsvermögen, welches durch Erhitzen der Lösung auf 100° C konstant wird, ist: (α) D = + 52,5°. Der Milchzucker verbindet sich mit Basen, die Alkaliverbindung ist unlöslich in Alkohol.

Von reiner Hefe wird Milchzucker nicht in Gärung versetzt. Mit gewissen Schizomyzeten geht er dagegen in Alkoholgärung über, und hierbei wird der Milchzucker erst durch ein in der Hefe vorhandenes Enzym, eine Laktase, in Glukose und Galaktose gespalten. Auf der Alkoholgärung des Milchzuckers gründet sich die Bereitung von Milchbranntwein „Kumys“, aus Stutenmilch und „Kefir“ und „Yoghurt“ aus Kuhmilch. Hierbei sind indessen auch andere Mikroorganismen beteiligt, die eine Milchsäuregärung des Zuckers bewirken.

Der Milchzucker verhält sich den Traubenzuckerreaktionen (der MOOREschen¹, der TROMMERSchen oder RUBNERSchen Reaktion und der Wismutprobe) gegenüber positiv. Er reduziert auch Quecksilberoxyd in alkalischer Lösung. Nach dem Erwärmen mit essigsauerm Phenylhydrazin gibt er beim Erkalten eine gelbe, kristallisierende Fällung von Phenyllaktosazon C₂₄H₃₂N₄O₉. Von dem Rohrzucker unterscheidet sich der Milchzucker durch positives Verhalten zu der MOORESchen Probe, der Kupfer- und der Wismutprobe, wie auch dadurch, daß er beim Erhitzen mit entwässerter Oxalsäure auf 100° C sich nicht schwärzt. Von Traubenzucker und Maltose unterscheidet er sich durch andere Löslichkeit und Kristallform, besonders aber dadurch, daß er mit Hefe nicht vergärt und mit Salpetersäure Schleimsäure gibt.

Durch das mit essigsauerm Phenylhydrazin erhaltene, bei 200° C schmelzende Osazon, von dem 0,2 gm in 4 ccm Pyridin und 6 ccm absolutem Alkohol gelöst in 10 cm langer Schicht optisch inaktiv sind (NEUBERG)², unterscheidet sich dieser Zucker ferner von anderen solchen.

Zur Darstellung des Milchzuckers benutzt man die als Nebenprodukt bei der Käsebereitung erhaltenen süßen Molken. Das Eiweiß entfernt man durch Koagulation in der Hitze und das Filtrat verdunstet man zum Sirup. Die nach einiger Zeit sich ausscheidenden Kristalle kristallisiert man, nach Entfärbung mit Tierkohle, aus Wasser um.

Aus der Nichtübereinstimmung zwischen der durch Polarisation und der gewichtsanalytisch bestimmten Menge Zucker in der Milch, indem nämlich die Polarisation höhere Werte ergab, hat SEBELIEN³ den Schluß gezogen, daß in der Milch eine zweite, reduzierende, aber stärker als Milchzucker polarisierende Substanz vorkommen muß. Zum Teil ist diese Substanz eine Pentose, die aber

¹ Die wohl längst allgemein bekannte, schöne Rotfärbung, welche die Milch nach Zusatz von Alkali auch bei Zimmertemperatur annimmt und auf welche in neuerer Zeit GAUTIER, MOREL und MONOD (Compt. rend. soc. biol. 60 u. 62) und FR. KRÜGER (Zeitschr. f. physiol. Chem. 50) die Aufmerksamkeit gelenkt haben, ist eine durch die Gegenwart von Eiweiß und vielleicht auch anderen Milchbestandteilen modifizierte MOORESche Reaktion. ² Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 32. ³ SEBELIEN, HAMMARSTEN-Festschr. 1906; mit E. SUNDE, Zeitschr. f. angew. Chem. 21.

in sehr kleiner Menge, 0,25–0,35‰, in gewöhnlicher Milch und (SEBELIEN und SUNDE) in etwas größerer Menge, 0,5‰, im Kolostrum vorkommt.

RITTHAUSEN hat in der Milch ein anderes, in Wasser lösliches, nicht kristallisierendes Kohlehydrat gefunden, welches zwar direkt schwach reduzierend wirkt, nach dem Sieden mit einer Säure aber eine größere Reduktionsfähigkeit erlangt. Von BÉCHAMP¹ wird es als Dextrin betrachtet.

Die Mineralstoffe der Milch sollen im Zusammenhang mit der quantitativen Zusammensetzung abgehandelt werden.

Die quantitative Zusammensetzung der Kuhmilch kann bedeutenden Schwankungen unterliegen. Im Mittel enthält die Kuhmilch jedoch nach KÖNIG² in 1000 Teilen:

Wasser	Feste Stoffe	Kasein	Albumin	Fett	Zucker	Salze
871,7	128,3	30,2	5,3	36,9	48,8	7,1
		35,5				

Die Menge der Phosphatide wird am besten im Zusammenhange mit dem Vergleiche von Kuh- und Frauenmilch (siehe unten) besprochen. Die Menge des Cholesterins wechselte in den Analysen von W. DENIS und A. S. MINOT³ zwischen 0,105 und 0,176‰. Von Adenin und Guanin enthält die Kuhmilch auch VOEGTLIN und SHERWIN⁴ als Minimiwerte resp. 0,005 und 0,010‰. DENIS und MINOT⁵ fanden, daß die Menge des Nichtproteinstickstoffes, des Harnstickstoffes und des Aminostickstoffes (nach v. SLYKE) von der Menge des Eiweißes in der Nahrung abhängig war und mit steigenden Eiweißmengen zunimmt. Für die fraglichen drei Stickstofffraktionen fanden sie Schwankungen von resp. 190–350, 52–200 und 26–73 mg Stickstoff in 1000 ccm Milch. Die Mengen der drei Stoffe Harnsäure, Kreatinin und Kreatin waren von der Nahrung unabhängig und betragen für 1000 ccm Milch resp. 13–20, 10–15 und 20–26 mg.

Die Menge der Mineralstoffe in 1000 Teilen Kuhmilch war in SÖLDNERS Analysen folgende: K₂O 1,72, Na₂O 0,51, CaO 1,98, MgO 0,20, P₂O₅ 1,82 (nach Korrektion für den sog. gebundenen Phosphor), Cl 0,98 g. BUNGE⁶ fand 0,0035, EDELSTEIN und CSONKA 0,0007–0,001 g Fe₂O₃. Nach SÖLDNER finden sich K, Na und Cl in derselben Menge in der ganzen Milch wie in dem Milchserum. Von der Gesamtposphorsäure sind 36–56‰ und von dem Kalk 53–72‰ nicht einfach in der Flüssigkeit gelöst. Ein Teil dieses Kalkes ist an Kasein gebunden, der Rest findet sich an Phosphorsäure gebunden als ein Gemenge von Di- und Trikalziumphosphat, welches von dem Kasein gelöst oder suspendiert gehalten wird. RONA und MICHAELIS⁷ fanden etwa 40–50‰ von der gesamten Kalkmenge diffusibel; nach ihnen soll ferner fast die Hälfte des Kalziums als eine nicht dissoziierbare Kaseinverbindung in der Milch enthalten sein, während die letztere nur eine kaum nennenswerte Menge suspendiertes Kalziumphosphat enthält. Die Frage von der Verteilung des Kalziums und der Phosphorsäure in der Milch ist indessen noch nicht hinreichend aufgeklärt. Nach L. v. SLYKE und BOSWORTH⁸, welche Untersuchungen über den Zustand des Kaseins und der Salze in der Milch wie auch vergleichende Analysen von Kuh-, Ziegen- und Menschenmilch ausgeführt haben, soll die Kuhmilch kein Trikalziumphosphat, sondern nur Dikalziumphosphat (1,75‰) und Kalziumchlorid (1,19‰) enthalten. Sie enthält ferner 1,03‰ Monomagnesiumphosphat, 2,3‰ Dikaliumphosphat, 2,22‰ Natrium- und 0,52‰ Kaliumzitat. Die Gesamtmenge der Phosphorsäure (P₂O₅) war also 2,52‰ und folglich viel größer als in den Analysen SÖLDNERS (1,82‰). In dem Milchserum überwiegen die Basen über die Mineral-

¹ RITTHAUSEN, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 15; BÉCHAMP, Bull. soc. chim. (3) 6.

² Chemie der menschl. Nahrungs- u. Genußmittel, 3. Aufl. ³ Journ. of biol. Chem. 36.

⁴ Ebenda 33. ⁵ Ebenda 37 u. 38. ⁶ G. BUNGE, Zeitschr. f. Biol. 10; F. EDELSTEIN und F. v. CSONKA, Bioch. Zeitschr. 38. ⁷ Bioch. Zeitschr. 21. ⁸ Journ. of biol. Chem. 20 u. 24.

säuren. Der Überschuß der ersteren ist an organische Säuren, welche einer Menge von 2,5‰ Zitronensäure entsprechen (SÖLDNER), gebunden. Zu den Mineralstoffen der Milch gehört nach TH. GASSMANN auch das Selen (vgl. Kapitel 15, Harn).

In Übereinstimmung mit dem bei Blutanalysen üblichen Verfahren, den Total-P, den säurefällbaren, den säurelöslichen und den Rest-P gesondert zu bestimmen, hat E. LENSTRUP¹ ähnliche Bestimmungen sowohl in Kuh- wie in Frauenmilch ausgeführt. Er fand mg P in 100 ccm Kuhmilch: total 95,4, säurefällbar 17,1, säurelöslich 78,3. Von dem säurelöslichen Phosphor waren 67,1 Phosphatphosphor und 11,1 Restphosphor. Der letztere findet sich als Glycerinphosphorsäure. Diese Zahlen sollen unten mit den entsprechenden für Frauenmilch verglichen werden.

Die Gase der Milch bestehen hauptsächlich aus CO₂ nebst ein wenig N und Spuren von O. PFLÜGER² fand 10 Vol. ‰ CO₂ und 0,6 Vol. ‰ N, bei 0° C und 760 mm Hg-Druck berechnet.

Die Schwankungen in der Zusammensetzung der Milch rühren von mehreren Umständen her.

Das Kolostrum oder die Milch, welche vor dem Kalben und in den nächsten Tagen nach demselben abgesondert wird, ist gelblich, bisweilen alkalisch aber oft auch sauer, von höherem spez. Gewicht, 1,046—1,080, und einem größeren Gehalte an festen Stoffen als gewöhnliche Milch. Außer Fettkügelchen enthält das Kolostrum als wesentlichste Formelemente zahlreiche Kolostrumkörperchen — kernhaltige, granuliert Zellen von 0,05—0,025 mm Durchmesser mit zahlreichen Fettkörnchen und Fettkügelchen. Das Fett des Kolostrums hat einen etwas höheren Schmelzpunkt und ist ärmer an flüchtigen Fettsäuren als das Fett der gewöhnlichen Milch (NILSON)³. Die Jodzahl des Kolostralfettes ist höher als die des Milchlvettes. Der Gehalt an Cholesterin und Lezithin ist regelmäßig größer. Der augenfälligste Unterschied von gewöhnlicher Milch liegt jedoch darin, daß das Kolostrum wegen seines absolut und relativ größeren Gehaltes an Globulin und Albumin beim Erhitzen zum Sieden gerinnt. Die Zusammensetzung des Kolostrums ist sehr schwankend. Als Mittel gibt KÖNIG folgende Zahlen für 1000 Teile an:

Wasser	Feste Stoffe	Kasein	Albumin u. Globulin	Fett	Zucker	Salze
746,7	253,3	40,4	136,0	35,9	26,7	15,6

Die Werte für Nichtprotein-, Harnstoff- und Aminostickstoff sind nach DENIS und MINOT im Kolostrum höher als in gewöhnlicher Milch und nähern sich erst am vierten Tage nach dem Kalben den Werten der letzteren.

Die Frage von dem Einfluß der Nahrung auf die Zusammensetzung der Milch soll im Zusammenhange mit der Frage von dem Chemismus der Milchsekretion abgehandelt werden.

Im nächsten Anschluß an die Zusammensetzung der Milch werden Mittelzahlen für abgerahmte Milch und einige andere Milchpräparate hier angeführt.

	Wasser	Eiweiß	Fett	Zucker	Milchsäure	Salze
Abgerahmte Milch	906,6	31,1	7,4	47,5	—	7,4
Rahm	655,1	36,1	267,5	35,2	—	6,1
Buttermilch	902,7	40,6	9,3	37,3	3,4	6,7
Molken	932,4	8,5	2,3	47,0	3,3	6,5

Kumys, Kefir und Yoghurt erhält man, wie oben erwähnt, durch Alkohol- und Milchsäuregärung des Milchzuckers, im ersteren Falle aus Stutenmilch, in den letzteren aus Kuhmilch. Es werden dabei reichliche Mengen Kohlensäure gebildet, und die Eiweißkörper der Milch sollen dabei angeblich teilweise in Albumosen und Peptone übergehen wodurch

¹ Undersøgelsel over Fosforindholdeti Kvindemaelk og Komaek. Dissert. Kjöbenhavn 1924. ² PFLÜGERS Arch. 2. ³ Vgl. MALYS Jahresb. 21. Vgl. auch ENGEL und BODE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 74.

die Verdaulichkeit erhöht werden soll. Der Gehalt an Milchsäure in Kumys und Kefir kann etwa 10–20%₀₀ betragen. Der Gehalt an Alkohol schwankt recht bedeutend, von 10–35%₀₀.

Milch anderer Tierarten. Die Ziegenmilch hat eine mehr gelbliche Farbe und einen anderen, mehr spezifischen Geruch als die Kuhmilch. Die mit Säure oder Lab erhaltenen Gerinnsel sollen fester oder härter als die der Kuhmilch sein. Die Schafmilch hat ein höheres spez. Gewicht und nach den meisten Analysen einen größeren Gehalt an sowohl Eiweiß wie Fett als die Kuhmilch.

Die Stutenmilch reagiert alkalisch und enthält angeblich ein Kasein, welches von Säure nicht in Klümpchen oder festeren Massen, sondern wie das Kasein der Frauenmilch als feine Flöckchen gefällt werden soll. Von Lab soll dieses Kasein nur unvollständig koaguliert werden und es ähnelt übrigens auch in anderer Hinsicht sehr dem Kasein der Menschenmilch. Nach BIEL¹ ist indessen das Kasein der Kuh- und der Stutenmilch dasselbe, und das in gewisser Hinsicht verschiedene Verhalten der zwei Milchsorten soll nur durch einen verschiedenen Salzgehalt und eine verschiedene Relation zwischen Kasein und Albumin bedingt sein. Dies stimmt jedoch weder mit den oben (S. 510) angeführten Kaseinanalysen von TANGL und CSÓKÁS noch mit den Untersuchungen von ZAITSCHEK und v. SZONTAGH, nach welchen das Kasein der Eselin- und Stutenmilch von Pepsinsalzsäure ohne Rückstand verdaut wird. Nach ENGEL und DENNEMARK² zeichnet sich das Kolostrum der Stute wie das der Eselinnen dadurch aus, daß es reicher an Kasein als die Milch ist. Die Eselinnenmilch soll älteren Angaben zufolge der Menschenmilch ähnlich sein; nach SCHLOSSMANN ist sie indessen bedeutend ärmer an Fett. Zu ähnlichen Resultaten führten auch die Untersuchungen von ELLENBERGER, der ebenfalls sonst eine große Ähnlichkeit zwischen Eselin- und Frauenmilch fand. Der mittlere Gehalt an Eiweiß war 15%₀₀ mit 5,3%₀₀ Albumin und 9,4%₀₀ Kasein. Letzteres soll, wie dasjenige der Frauenmilch, bei der Pepsinverdauung kein Pseudonuklein geben, was mit den obengenannten Untersuchungen von ZAITSCHEK gut stimmt. Der Gehalt an Nukleon war etwa derselbe wie in der Frauenmilch. Der Gehalt an Fett war 15 und derjenige an Zucker 50–60%₀₀. Die Renntiermilch zeichnet sich nach WERENSKIOLD³ durch einen großen Gehalt an Fett, 144,6–197,3%₀₀, und an Kasein, 80,6 bis 86,9%₀₀, aus.

Die Milch der Fleischfresser, der Hündinnen und Katzen, soll sauer reagieren und sehr reich an festen Stoffen sein. Die Zusammensetzung der Milch dieser Tiere schwankt jedoch mit der Zusammensetzung der Nahrung sehr. Die Walfischmilch soll nach SCHEIBE auffallenderweise keinen Milchzucker oder anderen Zucker enthalten.

Um die Zusammensetzung der Milch einiger Tiere näher zu beleuchten, werden hier einige, zum Teil den Zusammenstellungen KÖNIGS entlehnte Zahlen mitgeteilt. Da die Milch jeder Tierart eine wechselnde Zusammensetzung haben kann und da verschiedene Autoren abweichende Zahlen erhalten haben, sind indessen diese Zahlen mehr als Beispiele wie als allgemeingültige Ausdrücke für die Zusammensetzung der verschiedenen Milchsorten zu betrachten⁴.

Milch von	Wasser	Feste Stoffe	Eiweiß	Fett	Zucker	Salze
Hund	754,4	245,6	99,1	95,7	31,9	7,3
Katze	816,3	183,7	90,8	33,3	49,1	5,8
Ziege	869,1	130,9	36,9	40,9	44,5	8,6
Schaf	835,0	165,0	57,4	61,4	39,6	6,6
Kuh	871,7	128,3	35,5	36,9	48,8	7,1
Pferd	900,6	99,4	18,9	10,9	66,5	3,1
Esel	900,0	100,0	21,0	13,0	63,0	3,0
Schwein	823,7	176,3	60,9	64,4	40,4	10,6
Elefant	678,5	321,5	3,09	195,7	88,5	6,5
Delphin	486,7	513,3		437,6		4,6
Walfisch ⁵	698,0	302,0	94,3	194,0		9,9

Menschenmilch.

Die Frauenmilch reagiert amphoter. Nach COURANT reagiert sie relativ stärker alkalisch als die Kuhmilch, zeigt aber dieser gegenüber einen niedrigeren absoluten Grad sowohl der Alkaleszenz wie der Azidität. COURANT fand für die

¹ Studien über die Eiweißstoffe des Kumys und Kefirs, St. Petersburg 1886 (RICKER).
² ENGEL und DENNEMARK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 76. ³ ZAITSCHEK l. c.; SCHLOSSMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22; ELLENBERGER, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899 u. 1902; WERENSKIOLD, MALYS Jahresb. 25. ⁴ Ausführlicheres über die Milch verschiedener Tiere findet man bei PRÖSCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 24; ABDERHALDEN ebenda 27; bezüglich der Schweinemilch vgl. man ZUNTZ und OSTERTAG, Landw. Jahresb. 37. ⁵ A. SCHEIBE, zitiert nach MALYS Jahresb. 39, 202.

Zeit zwischen dem 10. Tage und 14. Monate nach der Entbindung in der Milch ziemlich konstante Zahlen, die sowohl für die Alkaleszenz wie für die Azidität nur wenig niedrigerer als im Wochenbett waren. 100 ccm Milch reagierten als Mittel alkalisch wie 10,8 ccm $\frac{n}{10}$ Lauge und ebenso sauer wie 3,6 ccm $\frac{n}{10}$ Säure.

Die Relation zwischen Alkaleszenz und Azidität war also in der Frauenmilch gleich 3:1, in der Kuhmilch dagegen gleich 2,1:1. Die wirkliche, elektrometrisch bestimmte Reaktion ist jedoch ebenso wie die der anderen Milcharten fast neutral. H. DAVIDSOHN¹ fand als Mittel in 20 Fällen $p_H = 6,97$.

Die Frauenmilch soll ferner eine geringere Menge von Fettkügelchen als die Kuhmilch enthalten, wogegen jene in der Frauenmilch größer sein sollen. Das spez. Gewicht der Frauenmilch schwankt zwischen 1026 und 1036, meistens jedoch zwischen 1028 und 1034. Bei gut genährten Frauen findet man übrigens die höchsten, bei schlecht ernährten dagegen die niedrigsten Werte. Die Gefrierpunktserniedrigung ist im Mittel 0,589°, nach WINTER und PARMENTIER² konstant 0,55°, und die molekulare Konzentration etwa 0,318.

Das Fett der Frauenmilch ist von RUPPEL untersucht worden. Es stellte eine gelblichweiße, der Kuhbutter ähnliche Masse dar, deren spez. Gewicht bei +15° C 0,966 betrug. Der Schmelzpunkt lag bei 34,0° und der Erstarrungspunkt bei 20,2° C. Aus dem Fette konnten folgende Fettsäuren in Substanz dargestellt werden, nämlich Buttersäure, Kapronsäure, Kaprinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure und Ölsäure. Das Fett der Frauenmilch ist nach RUPPEL und nach LAVES³ verhältnismäßig arm an flüchtigen Säuren. Die nicht flüchtigen bestehen fast zur Hälfte aus Ölsäure, während unter den festen Fettsäuren die Myristin- und Palmitinsäure der Stearinsäure gegenüber vorherrschen. Der unverseifbare Teil des Fettes besteht nach F. FOX und J. A. GARDNER⁴ außer aus Cholesterin aus einem dickflüssigen gelben Öle, dessen Menge in den ersten 12 Tagen am größten, 1,06% von dem Fette, ist und dann abnimmt bis zu 0,427% von dem Fette in 10–20 Monaten nach der Entbindung.

Der wesentlichste qualitative Unterschied zwischen Frauenmilch und Kuhmilch betrifft, wie es scheint, das Eiweiß oder näher bestimmt das Kasein, Eine Menge von älteren und jüngeren Forschern⁵ haben hervorgehoben, daß das Kasein der Frauenmilch andere Eigenschaften als das Kasein der Kuhmilch hat. Die wesentlichsten Unterschiede sollten folgende sein. Das Frauenmilchkasein ist schwieriger mit Säuren oder Salzen auszufällen. Es gerinnt nicht regelmäßig in der Milch nach Labzusatz, was übrigens wesentlich von dem geringen Gehalte der Milch an Kalksalzen und Kasein abhängen dürfte. Es kann freilich von Magensaft gefällt werden, löst sich aber leicht vollständig in einem Überschusse davon; der durch Säure erzeugte Kaseinniederschlag löst sich leichter in überschüssiger Säure, und endlich stellen die aus Frauenmilchkasein bestehenden Gerinnsel nicht so große und derbe Massen wie die aus Kuhkasein dar, sondern sind mehr locker und feinflockig. Diesem letztgenannten Umstande mißt man eine große Bedeutung bei, indem man hierdurch die allgemein angenommene leichtere Verdaulichkeit des Frauenmilchkaseins erklären will.

Die Frage, inwieweit die oben genannten Unterschiede von einer bestimmten Verschiedenheit der zwei Kaseine oder nur von einer ungleichen Relation zwischen Kasein und Salzen in den zwei Milchsorten bzw. von anderen Umständen

¹ l. c. Fußnote 3, S. 508; vgl. auch A. SZILL, Bioch. Zeitschr. 84 und FOÀ, Compt. rend. soc. biol. 58. ² Vgl. MALYS Jahresb. 34. ³ RUPPEL, Zeitschr. f. Biol. 31; LAVES, Zeitschr. f. physiol. Chem. 19. ⁴ Bioch. Journ. 18. ⁵ Vgl. hierüber BIEDERT, Unters. über die chem. Unterschiede der Menschen- und Kuhmilch, Stuttgart 1884; LANGGAARD, VIRCHOWS Arch. 65 und MAKRISS, Studien über die Eiweißkörper der Frauen- und Kuhmilch, Inaug.-Dissert. Straßburg 1876.

herrühren, ist übrigens noch nicht erledigt worden. Nach SZONTAGH und ZAITSCHEK und nach WRÓBLEWSKY soll das Kasein der Menschenmilch bei der Pepsinverdauung kein Pseudonuklein liefern und demnach kein Nukleoalbumin sein. Nach KOBRAK liefert das Frauenmilchkasein etwas Pseudonuklein, und durch wiederholtes Auflösen in Alkali und Ausfällen mit einer Säure wird es dem Kuhmilchkasein mehr und mehr ähnlich. Er findet es deshalb wahrscheinlich, daß das Frauenmilchkasein eine Verbindung zwischen einem Nukleoalbumin und einem basischen Eiweißstoffe ist. Nach WRÓBLEWSKY hat das Frauenmilchkasein eine andere Zusammensetzung, nämlich C 52,24, H 7,32, N 14,97, P 0,68, S 1,117%. Wesentlich niedrigere Werte für N, S und namentlich P, nämlich bzw. 14,34, 0,85 und 0,27% haben LANGSTEIN und BERGELL erhalten. Nach LANGSTEIN und EDELSTEIN soll der Phosphorgehalt nur 0,22—0,29% sein. BOSWORTH und GIBLIN¹ fanden dagegen im Menschenkasein dieselben Werte für Stickstoff, Schwefel und Phosphor wie im Kuhkasein, nämlich resp. 15,75, 0,7 und 0,7%. Es wird nach ihnen von Lab wie gewöhnliches Kasein koaguliert, liefert dabei 2 Mol. Parakasein und soll ferner bezüglich der Alkali- und Kalziumkaseinate wie das Kuhkasein sich verhalten. Bei der Hydrolyse konnten auch ABDERHALDEN und LANGSTEIN keine sicher feststellbaren Unterschiede zwischen Kuh- und Frauenmilchkasein finden.

Neben dem Kasein enthält die Frauenmilch auch Laktalbumin und eine andere, sehr schwefelreiche (4,7%) und verhältnismäßig kohlenstoffarme Proteinsubstanz, welche WRÓBLEWSKY Opalisin nennt. Nach FÜRTH² und Mitarbeitern soll das Molkeneiweiß in der Frauenmilch viel reicher an Tryptophan, etwa 6%, als das der Kuhmilch, gegen 3%, sein.

Die Ausfällung des Kaseins aus der Frauenmilch mit einer Säure und seine Reindarstellung ist oft recht schwer, gelingt jedoch gewöhnlich leichter nach der Dialyse. Zu seiner Darstellung ist auch eine Menge von Methoden vorgeschlagen worden. In neuerer Zeit haben FULD und WOHLGEMUTH ein vorgängiges Gefrieren der Milch empfohlen, wodurch das Kaseinkorn gewissermaßen eine Vergrößerung, welche die Ausfällung erleichtert, erfahren soll. ENGEL³ empfiehlt die Verdünnung mit Wasser auf das Fünffache und Zusatz von 60—80 cem $\frac{n}{10}$ Essigsäure (auf je 100 cem Milch). Die Mischung wird erst 2—3 Stunden abgekühlt und dann, nach Umschütteln, bei 40° im Wasserbade einige Minuten erwärmt. BOSWORTH und GIBLIN konnten das Kasein mit 0,6% Essigsäure ausfällen.

Die quantitative Zusammensetzung der Frauenmilch ist, selbst wenn man von denjenigen Differenzen absieht, welche von der Unvollkommenheit der angewendeten analytischen Methoden herrühren, recht schwankend. Durch zahlreiche Analysen, von denen einige, wie die von PFEIFFER, ADRIANCE, CAMERER und SÖLDNER⁴, an einer großen Anzahl von Milchproben angestellt wurden, ist es indessen sicher festgestellt worden, daß die Frauenmilch wesentlich ärmer an Eiweiß, aber reicher an Zucker als die Kuhmilch ist. Die Menge des Eiweißes schwankt gewöhnlich zwischen 10—20‰, beträgt oft nur 15—17‰ oder darunter, ist aber von der Dauer der Laktation abhängig (siehe unten). Die Menge des Fettes schwankt ebenfalls bedeutend, beträgt aber gewöhnlichenfalls 30—40‰. Der Gehalt an Zucker dürfte kaum unter 50‰ herabgehen, kann aber bis gegen

¹ SZONTAGH, MALYS Jahrb. 22; ZAITSCHEK l. c.; WRÓBLEWSKY, Beitr. z. Kenntnis des Frauenkaseins, Inaug.-Dissert. Bern 1894 und „Ein neuer eiweißartiger Bestandteil der Milch“, Anzeiger der Akad. d. Wiss. in Krakau 1898; KOBRAK, PFLÜGERS Arch. 80; L. LANGSTEIN und BERGELL, zitiert nach Bioch. Zentralbl. 8, 323; LANGSTEIN und EDELSTEIN, MALYS Jahrb. 40, 254; BOSWORTH und L. GIBLIN, Journ. of biol. Chem. 35. ² ABDERHALDEN und LANGSTEIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 66; FÜRTH, Bioch. Zeitschr. 109. ³ FULD und WOHLGEMUTH, Bioch. Zeitschr. 5; ENGEL ebenda 14. ⁴ PFEIFFER, Jahrb. f. Kinderheilk. 20, auch MALYS Jahrb. 13; V. ADRIANCE and J. ADRIANCE, a chem. report etc., Arch. of Pediatr. 1897, New-York; CAMERER und SÖLDNER, Zeitschr. f. Biol. 33 und 36.

80⁰/₀₀ betragen. Als Mittel dürfte er zu etwa 60⁰/₀₀ angeschlagen werden können, wobei indessen zu beachten ist, daß auch die Milchzuckermenge von der Laktation abhängig ist, indem sie mit der Dauer derselben ansteigt. Die Menge der Mineralstoffe schwankt zwischen 2 und 4⁰/₀₀.

Die Verteilung des Gesamtstickstoffes in der Frauenmilch ist nach A. FREHN¹ eine recht schwankende. Als ungefähre Durchschnittszahlen kann man jedoch auf Grund seiner Bestimmungen für das Kasein 40–45, für übrige Proteine 35–40 und für den Reststickstoff etwa 20⁰/₀ des Gesamtstickstoffes berechnen. DENIS und Mitarbeiter² fanden in 71 Milchproben in je 1000 ccm Milch 200 bis 370 mg Gesamtreststickstoff, 83–160 mg Harnstoffstickstoff, 30–89 mg Amino-stickstoff, als Kreatin 19–39 und als präformiertes Kreatinin 11–16 mg Stickstoff. Die Menge der Harnsäure war 0,017–0,044⁰/₀₀. CAMERER und SÖLDNER³ fanden in 1000 Frauenmilch 110–120 mg Harnstoffstickstoff, SCHÖNDORFF⁴ dagegen etwa doppelt so viel, nämlich 230 mg.

Die Menge des Cholesterins in der Milch von 44 Frauen schwankte in den Analysen von DENIS und MINOT⁵ zwischen 0,096 und 0,380⁰/₀₀.

Als wesentlichste Unterschiede zwischen Frauenmilch und Kuhmilch gelten die quantitativen Verhältnisse. Die Menge des Kaseins ist nicht nur absolut, sondern auch relativ — im Verhältnis zu der Menge des Albumins — kleiner in der Frauenmilch als in der Kuhmilch, wogegen die letztere ärmer an Milchzucker ist. Die Frauenmilch ist reicher an Phosphatiden, als Lezithin berechnet, namentlich im Verhältnis zu dem Eiweißgehalte. BUROW fand in der Kuhmilch 0,49–0,58 und in der Frauenmilch 0,58⁰/₀₀ Lezithin, was, in Prozent der Eiweißmenge berechnet, in jener Milch 1,40 und in dieser 3,05⁰/₀ entspricht. NERKING und HAENSEL fanden als Mittelwerte für das Lezithin in Kuhmilch 0,63 und in Frauenmilch 0,50⁰/₀₀. GLIKIN fand als Mittel in der Kuhmilch 0,765 und in der Frauenmilch 1,329⁰/₀₀ Lezithin (Phosphatide). Nach KOCH enthalten Frauen- und Kuhmilch sowohl Lezithin wie Kephalin. Die Gesamtmenge der beiden Stoffe war in der Frauenmilch 0,78 und in der Kuhmilch 0,72–0,86⁰/₀₀. Der Gehalt an Nukleon soll größer in der Frauenmilch sein. Nach WITMAACK enthält die Kuhmilch 0,566⁰/₀₀, die Frauenmilch dagegen 1,24⁰/₀₀ Nukleon, und nach VALENTI soll die Menge Nukleon in der Frauenmilch sogar noch größer sein. Nach SIEGFRIED beträgt in der Kuhmilch der Nukleonphosphor 6,0⁰/₀, in der Frauenmilch 41,5⁰/₀ des Gesamtphosphors, und übrigens soll in der Frauenmilch fast nur organisch gebundener Phosphor vorhanden sein. Dies stimmt jedoch nicht mit dem Befunde von SIKES, nach welchem im Mittel rund nur 42⁰/₀ der gesamten P₂O₅ als organisch gebunden vorkommen sollen. Infolge ihres großen Gehaltes an Kasein (und Kalziumphosphat) ist die Kuhmilch immer viel reicher an Phosphor als die Frauenmilch. Die Relation P₂O₅:N ist nach SCHLOSSMANN⁶ in der Frauenmilch = 1:5,4 und in der Kuhmilch = 1:2,7. LENSTRUP⁷, welcher, wie oben erwähnt, Untersuchungen über die Verteilung des Phosphors sowohl in Frauen- wie in Kuhmilch ausgeführt hat, gibt für beide Milcharten folgende Werte in mgm P pro 100 ccm Milch an.

	Total-P	Säurelös. P	Säureunlös. P	Phosphat-P	Rest-P
Frauenmilch . . .	14,2	2,6	11,6	5,1	6,5
Kuhmilch . . .	95,4	17,1	78,3	67,1	11,1

Der größte Unterschied betrifft, wie man ersieht, die ionisierten Phosphate, von denen die Kuhmilch etwa 13mal mehr enthält. Die Frauenmilch ist ärmer

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 65; vgl. auch ENGEL und FREHN, MALYS Jahresb. 40. ² DENIS mit F. TALBOT und A. S. MINOT, Journ. of biol. Chem. 39. ³ Zeitschr. f. Biol. 39. ⁴ PFLÜGERS Arch. 81. ⁵ Journ. of biol. Chem. 36. ⁶ BUROW, Zeitschr. f. physiol. Chem. 30; KOCH ebenda 47; WITMAACK ebenda 22; SIEGFRIED ebenda 22; NERKING und E. HAENSEL, Bioch. Zeitschr. 13; W. GLIKIN ebenda 21; VALENTI, Bioch. Zentralbl. 4; SCHLOSSMANN, Arch. f. Kinderheilk. 40; A. W. SIKES, Journ. of Physiol. 34. ⁷ Fußnote 1, S. 519.

an Mineralstoffen, namentlich Kalk, und sie enthält nur $\frac{1}{6}$ von der entsprechenden Menge dieses Stoffes in der Kuhmilch. Die Mineralstoffe der Frauenmilch sollen vom Säuglingsorganismus besser als die der Kuhmilch ausgenutzt werden. Die Menge der Zitate ist in der Frauenmilch absolut kleiner, aber relativ, im Verhältnis zu den übrigen Mineralstoffen, größer als in der Kuhmilch. In der letzteren betragen sie etwa 30 und in der ersteren etwa 50% von der Gesamtmenge der Salze (L. v. SLYKE und BOSWORTH).

Ein anderer Unterschied zwischen Frauenmilch und anderen Milchsorten, die, wie es scheint, mit der quantitativen Zusammensetzung, namentlich der Relation zwischen Milchzucker, Zitronensäure, Kalk und Eisen zusammenhängt (SIEBER)¹, ist die UMKOFFSCHE Reaktion. Diese besteht darin, daß, wenn man 5 ccm Frauenmilch nach Zusatz von 2,5 ccm Ammoniak (von 10%) 15–20 Minuten auf 60° C erhitzt, das Gemenge violettrot wird. Kuhmilch gibt hierbei höchstens eine gelblichbraune Farbe.

Über die Menge der Mineralstoffe in der Frauenmilch liegen Analysen namentlich von BUNGE (Analysen A und B) und von SÖLDNER und CAMERER (Analyse C) vor². BUNGE analysierte die Milch derselben Frau, teils 14 Tage nach der Entbindung nach einer viertägigen Periode von sehr kochsalzarmer Nahrung (A), teils 3 Tage später nach einem täglichen Zusatze von 30 g NaCl zu der Nahrung (B). Die Zahlen sind auf 1000 g Milch berechnet.

	A	B	C
K ₂ O	0,780	0,703	0,884
Na ₂ O	0,232	0,257	0,357
CaO	0,328	0,343	0,378
MgO	0,064	0,065	0,053
Fe ₂ O ₃	0,004	0,006	0,002
P ₂ O ₅	0,473	0,469	0,310
Cl	0,438	0,445	0,591

Das Verhältnis der zwei Stoffe, des Kaliums und des Natriums, zueinander kann nach den Bestimmungen BUNGES recht bedeutend schwanken (1,3–4,4 Äqv Kali auf je 1 Äqv Natron). Durch Zusatz von Kochsalz zu der Nahrung steigt der Gehalt der Milch an Natrium und Chlor etwas, während ihr Gehalt an Kalium abnimmt. DE LANGE fand im Anfange der Laktation mehr Na als K in der Milch. JOLLES und FRIEDJUNG fanden in der Frauenmilch durchschnittlich 5,9 mg Eisen im Liter, CAMERER und SÖLDNER³ etwa dieselbe Menge, nämlich 10–20 mg F₂O₃ = 3,5–7 mg Eisen, in 1000 g Frauenmilch.

Nach BOSWORTH und L. v. SLYKE⁴ enthält die Frauenmilch überhaupt kein Kalziumphosphat, und die Phosphorsäure kommt nur als Monomagnesiumphosphat, 0,27, und Monokaliumphosphat, 0,69^{0/100}, vor. Das Chlor würde nur als Kalziumchlorid, 0,59^{0/100}, vorkommen.

Die Gase der Frauenmilch sind von E. KÜLZ⁵ untersucht worden. Er fand in 100 ccm Milch 1,07–1,44 ccm Sauerstoff, 2,35–2,87 ccm Kohlensäure und 3,37–3,81 ccm Stickstoff.

Inwieweit die Kuhmilch durch Verdünnung mit Wasser und passende Zusätze geeignet gemacht werden kann, die Frauenmilch als Nahrung für den Säugling zu ersetzen, ist nicht sicher zu entscheiden, bevor die Verschiedenheiten des Eiweißes dieser zwei Milchsorten eingehender studiert worden sind.

Das Kolostrum hat ein höheres spez. Gewicht, 1,040–1,060, einen größeren Reichtum an koagulablem Eiweiß und eine mehr gelbliche Farbe als gewöhnliche Frauenmilch. Schon einige Tage nach der Entbindung wird jedoch die

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 30. ² BUNGE, Zeitschr. f. Biol. 10; CAMERER und SÖLDNER ebenda 39 und 44. ³ DE LANGE, MALYS Jahresb. 27; JOLLES und FRIEDJUNG, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 46; CAMERER (und SÖLDNER), Zeitschr. f. Biol. 46. ⁴ l. c. Fußnote 8, S. 518.

⁵ Zeitschr. f. Biol. 32.

Farbe mehr weiß und der Albumingehalt kleiner, und ebenso nimmt die Anzahl der Kolostrumkörperchen ab.

Über die Veränderungen in der Zusammensetzung der Milch nach der Entbindung liegen, außer den älteren Analysen von CLEMM¹, mehrere andere Untersuchungen von PFEIFFER, V. und J. ADRIANCE, CAMERER und SÖLDNER vor. Aus diesen Untersuchungen geht als einstimmiges Resultat hervor, daß der Eiweißgehalt, welcher in den zwei ersten Tagen mehr, zuweilen wesentlich mehr als 30⁰/₁₀₀ betragen kann, zuerst ziemlich rasch und dann mit der Dauer der Laktation mehr allmählich abnimmt, so daß er in der dritten Woche meistens etwa 10–18⁰/₁₀₀ beträgt. Wie die Proteinstoffe nehmen auch die Mineralbestandteile allmählich ab. Die Menge des Fettes zeigt keine regelmäßigen und konstanten Schwankungen während der Laktation, wogegen der Milchzucker, namentlich nach den Beobachtungen von V. und J. ADRIANCE (120 Analysen), während der ersten Tage ziemlich rasch und dann nur sehr langsam bis zum Ende der Laktation ansteigt. Auch die Analysen von PFEIFFER, CAMERER und SÖLDNER lassen ein Ansteigen der Milchzuckermenge erkennen.

Die beiden Brüste derselben Frau können, wie SOURDAT und später auch BRUNNER² gezeigt haben, eine etwas verschiedene Milch liefern. Ebenso können verschiedene Milchportionen derselben Melkung eine abweichende Zusammensetzung haben. Die zuerst austretende Portion wird regelmäßig ärmer an Fett gefunden.

Das Alter der Frau soll nach VERNOS und BECQUEREL³ derart auf die Zusammensetzung der Milch einwirken, daß man bei Frauen von 15–20 Jahren den größten Eiweiß- und Fettgehalt und den kleinsten Zuckergehalt findet. Der kleinste Eiweiß- und der größte Zuckergehalt sollen in dem Alter von 20 oder von 25–30 Jahren vorkommen. Nach V. und B. soll die Milch von Erstgebärenden wasserreicher — mit einer gleichförmigen Verminderung des Kasein-, des Zucker- und Fettgehaltes — als die von Mehrgebärenden sein.

Hexenmilch nennt man das Sekret der Brustdrüsen bei Neugeborenen beider Geschlechter unmittelbar nach der Geburt. Dieses Sekret hat in qualitativer Hinsicht dieselbe Beschaffenheit wie die Milch, kann aber in quantitativer Hinsicht bedeutende Abweichungen und Schwankungen zeigen. Von älteren Forschern ausgeführte Analysen der Hexenmilch von Kindern haben für dieselbe einen Gehalt von 10,5–28⁰/₁₀₀ Eiweiß, 8,2–14,6⁰/₁₀₀ Fett und 9–16⁰/₁₀₀ Zucker ergeben.

Da die Milch während einer bestimmten Periode des Lebens ein für Menschen und Säugetiere ausreichendes Nahrungsmittel ist, so muß sie auch sämtliche für das Leben notwendige Nährstoffe enthalten. Dementsprechend findet man auch in der Milch Repräsentanten der drei Hauptgruppen organischer Nährsubstanz, Eiweiß, Kohlehydrate und Fette, welche zwei letztere hier wie sonst einander gegenseitig zum Teil vertreten können. Außerdem enthält alle Milch Phosphatide und Vitamine (siehe Kapitel 18). Auch die Mineralstoffe müssen in ihr in einem passenden Mengenverhältnis vorkommen, und von diesem Gesichtspunkte aus ist es von Interesse, daß, wie BUNGE nachgewiesen hat, die Milch der „Hündin“ die Mineralstoffe in ziemlich demselben relativen Verhältnis enthält, in welchem sie in dem Körper des säugenden jungen Tieres vorkommen. Es kommen nach BUNGE⁴ auf 1000 Gewichtsteile Asche in dem neugeborenen Hunde (A) und in der Hundemilch (B):

	A	B
K ₂ O	114,2	149,8
Na ₂ O	106,4	88,0
CaO	295,2	272,4
MgO	18,2	15,4
Fe ₂ O ₃	7,2	1,2
P ₂ O ₅	394,2	342,2
Cl	83,5	169,0

Vgl. HOPPE-SEYLER, *Physiol. Chem.* S. 734. ²SOURDAT, *Compt. Rend.* 71; BRUNNER, *Pflügers Arch.* 7. ³VERNOIS und BECQUEREL, *Du lait chez la femme dans l'état de santé etc.*, Paris 1853. ⁴*Zeitschr. f. physiol. Chem.* 13, 399.

Daß die Milchasche etwas kalireicher und natronärmer als die Asche des neugeborenen Tieres ist, findet nach BUNGE eine teleologische Erklärung darin, daß in dem wachsenden Tiere die kalireiche Muskulatur relativ zunimmt und die natronreichen Knorpel dagegen relativ abnehmen. Das unerwartete Verhalten, daß der Gehalt an Eisen in der Milchasche sechsmal geringer als in der Asche des Säuglings ist, erklärt BUNGE durch die von ihm und ZALESKY gefundene Tatsache, daß der Eisengehalt des Gesamtorganismus und der Organe bei der Geburt am höchsten ist. Der Säugling hat also einen Eisenvorrat für das Wachstum der Organe schon bei der Geburt mit auf den Lebensweg erhalten.

Die Untersuchungen von HUGOUNENQ, DE LANGE, CAMERER und SÖLDNER¹ haben indessen gezeigt, daß beim Menschen die Verhältnisse anders als beim Hunde liegen, indem die Asche des Kindes eine wesentlich andere Zusammensetzung als die der Milch hat. Als Beispiele mögen folgende Analysen (von CAMERER und SÖLDNER) von der Asche, A des Säuglings und B der Milch, dienen. Die Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile Asche.

	A	B
K ₂ O	78	314
Na ₂ O	91	119
CaO	361	164
MgO	9	26
Fe ₂ O ₃	8	6
P ₂ O ₅	389	135
Cl	77	200

Es kann auch nicht von einer übereinstimmenden Zusammensetzung der Asche des Säuglings und der entsprechenden Milch als von einem allgemeinen Gesetz die Rede sein. Dagegen besteht nach BUNGE² ein Gesetz der Art, daß die Säuglinge der verschiedenen Säugetiere zwar alle nahezu die gleiche Aschenzusammensetzung haben, daß aber die Milchasche um so mehr von der Säuglingsasche abweicht, je langsamer der Säugling wächst, indem sie nämlich hierbei immer reicher an Chloralkalien und relativ ärmer an Phosphaten und Kalksalzen wird. Die Aschenbestandteile der Milch haben nach ihm eine doppelte Aufgabe zu erfüllen, nämlich teils den Aufbau der Gewebe und teils die Bereitung der Exkrete, vor allem des Harnes. Je schneller der Säugling wächst, um so mehr muß die erste, je langsamer desto mehr die zweite hervortreten.

Die Menge der Mineralstoffe in der Milch und namentlich die Menge des Kalkes und der Phosphorsäure steht in der Tat, wie BUNGE und PRÖSCHER und PAGÈS des näheren gezeigt haben, in naher Beziehung zu der Schnelligkeit des Wachstums, indem nämlich die Menge dieser Mineralbestandteile in der Milch der rasch sich entwickelnden und wachsenden Tiere größer als bei langsam wachsenden Tierarten ist. Ein ähnlicher Zusammenhang besteht auch, wie aus den Untersuchungen von PRÖSCHER und namentlich von ABDERHALDEN³ hervorgeht, zwischen dem Eiweißgehalte der Milch und der Wachstumsgeschwindigkeit des Säuglings. Der Eiweißgehalt ist nämlich größer in der Milch der rascher sich entwickelnden Tiere.

Der Einfluß der Nahrung auf die Zusammensetzung der Milch ist Gegenstand vieler Untersuchungen gewesen. Aus diesen Untersuchungen ergibt sich, daß beim Menschen wie bei Tieren unzureichende Nahrung die Menge der Milch und den Gehalt derselben an festen Stoffen herabsetzt, während reichliche Nahrung beide vermehrt. Reichlicher Eiweißgehalt der Nahrung vermehrt die Menge der Milch, ihren Gehalt an festen Stoffen und nach den meisten Angaben auch den Fettgehalt. Die Menge des Zuckers in der Frauenmilch fanden einige Forscher nach eiweißreicher Nahrung vermehrt, andere dagegen vermindert. Reichlicher Fettgehalt der Nahrung kann, wie die Fütterungsversuche von vielen Forschern gezeigt haben, den Fettgehalt der Milch wesentlich vermehren, wenn das

¹ HUGOUNENQ, Compt. Rend. 128; DE LANGE, Zeitschr. f. Biol. 40; CAMERER und SÖLDNER ebenda 39, 40 u. 44. ² BUNGE, Die zunehmende Unfähigkeit der Frauen, ihre Kinder zu stillen, München 1900, zitiert nach CAMERER, Zeitschr. f. Biol. 40. ³ PRÖSCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 24; ABDERHALDEN ebenda 27; PAGÈS, Arch. de Physiol. (5) 7, 591.

Fett in aufnahmefähiger, leicht verdaulicher Form verabreicht wird. Die Gegenwart von größeren Mengen Kohlehydraten in der Nahrung scheint keine konstante, direkte Einwirkung auf die Menge der Milchbestandteile auszuüben. Aus den Fütterungsversuchen mit verschiedener Nahrung kann man übrigens wesentlich den Schluß ziehen, daß die Beschaffenheit des Futters von verhältnismäßig geringer Einwirkung ist, während die Rasse und andere Verhältnisse eine wichtige Rolle spielen¹.

Chemismus der Milchabsonderung. Daß die in der Milch vorkommenden, wirklich gelösten Bestandteile nicht durch eine Filtration oder Diffusion allein in das Sekret übergehen, sondern vielmehr durch eine spezifisch sekretorische Wirksamkeit der Drüsenelemente abgesondert werden, geht schon daraus hervor, daß der Milchzucker, welcher in dem Blute nicht gefunden worden ist, allem Anscheine nach in der Drüse selbst gebildet wird. Ein weiterer Beweis liegt darin, daß das Laktalbumin nicht mit dem Serumalbumin identisch ist, und endlich darin, daß, wie BUNGE² gezeigt hat, die mit der Milch abgesonderten Mineralstoffe in ihr in ganz anderen Mengenverhältnissen als in dem Blutserum sich vorfinden.

Über die Entstehung und Absonderung der spezifischen Milchbestandteile ist nur wenig bekannt. Die ältere Angabe, daß das Kasein aus dem Laktalbumin durch die Einwirkung eines Enzymes entstehe, ist unrichtig und rührt zum Teil von einer Verwechslung von Alkaliaalbuminat und Kasein her. Besser begründet scheint die Ansicht zu sein, daß das Kasein aus dem Protoplasma der Drüsenzellen abstamme. Nach den Untersuchungen von BASCH soll das Kasein in der Milchdrüse dadurch entstehen, daß die Nukleinsäure des frei gewordenen Kernes intraalveolär mit dem Eiweiße des transsudierten Serums zu einem Nukleoalbumin, dem Kasein, sich verbindet. Die Unhaltbarkeit dieser Annahme hat jedoch LÖBISCH gezeigt. Auch die Untersuchungen von HILDEBRANDT³ über das proteolytische Enzym der Milchdrüse und die Autolyse der letzteren haben keine Aufschlüsse über die Entstehungsweise des Kaseins geben können. Dagegen spricht zugunsten der Annahme einer Entstehung des Kaseins aus dem Nukleoproteide der Milchdrüse die oben (S. 507) erwähnte Beobachtung von MANDEL, daß die Hydrolyseprodukte aus dem Eiweißkomponenten des fraglichen Nukleoproteides eine große Übereinstimmung mit denjenigen des Kaseins zeigen. Das Wahrscheinlichste dürfte jedoch sein, daß das Kasein wie andere Eiweißstoffe durch eine Synthese entsteht, und hierfür sprechen auch die Beobachtungen von C. A. CARY⁴. Er fand nämlich, daß der Aminosäurestickstoff des Blutes der Eutervene bei nichtmilchenden Kühen etwa derselbe, bei milchenden Kühen dagegen 16–34% geringer als der des Jugularvenenblutes war.

Daß das Milchfett durch eine Fettbildung im Protoplasma entsteht und daß die Fettkügelchen bei dem Zerfalle desselben frei werden, ist eine recht verbreitete Ansicht, welche jedoch die Möglichkeit nicht ausschließt, daß das Fett zum Teil von der Drüse aus dem Blute aufgenommen und mit dem Sekrete eliminiert werden kann. Daß ein Übergang von Nahrungsfett in die Milch möglich ist, hat WINTERNITZ durch seine Untersuchungen wahrscheinlich gemacht, indem er nämlich den Übergang von jodiertem Fett in die Milch hat nachweisen können, und diese Beobachtung ist durch weitere Untersuchungen von CASPARI und PARASCHTSCHUK⁵ bestätigt worden. Die reichlichen Mengen Jodfett, welche

¹ Bezüglich der umfangreichen Literatur über die Wirkung verschiedener Nahrung auf die Milchproduktion vgl. man die Referate in MALYS Jahresb., Abschnitte Milch und Landwirtschaftliches. ² Lehrb. 3. Aufl., S. 93. ³ BASCH, Jahrb. f. Kinderheilk. 1898; HILDEBRANDT, HOFMEISTERS Beiträge 5; LÖBISCH ebenda S. ⁴ Journ. of biol. Chem. 43. ⁵ WINTERNITZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 24; CASPARI, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, Supplbd. u. Zeitschr. f. Biol. 46, mit WINTERNITZ ebenda 49; PARASCHTSCHUK, Chem. Zentralbl. 1903, I.

in diesen Fällen mit der Milch ausgeschieden wurden, rührten nämlich zweifelsohne, wenigstens zum großen Teil, von jodiertem Nahrungsfett her, womit jedoch nicht gesagt sein soll, daß das jodhaltige MilCHFETT ganz unverändertes jodiertes Nahrungsfett war. Für einen Übergang von Nahrungsfett in die Milch sprechen übrigens sowohl ältere wie neuere Untersuchungen über den Übergang von fremden Fetten in die Milch, wenn auch in diesem Punkte noch nicht volle Einigkeit herrscht. Nach SOXHLET soll das aufgenommene Nahrungsfett nicht direkt in die Milch übergehen, sondern an Stelle des Körperfettes zerstört werden, welches letzteres dadurch disponibel und gleichsam in die Milch geschoben wird. HENRIQUES und HANSEN konnten auch nach Verfütterung von Leinöl keine nennenswerte Menge davon in der Milch nachweisen; das MilCHFETT war aber nicht von normaler Beschaffenheit, sondern hatte eine höhere Jodzahl und einen anderen Schmelzpunkt, weshalb sie geneigt sind, eine Umwandlung des Nahrungsfettes in den Drüsenzellen anzunehmen. Wie das Nahrungsfett kann wohl auch das Körperfett in der Drüse zu MilCHFETT verarbeitet werden. Die Versuche von GOGITIDSE¹ mit Seifen sprechen ferner dafür, daß die Milchdrüse die Fähigkeit hat, durch Synthese Fett aus dessen Komponenten zu bilden.

Eine ganz andere Ansicht von dem Ursprunge des MilCHFettes und dessen Bildung aus Nahrungsfett rührt von E. MEIGS, N. R. BLATHERWICK und C. A. CARY² her. In Übereinstimmung mit BLOOR³ u. a. nehmen sie eine Synthese von Phosphatiden aus dem Neutralfette der Nahrung und Phosphaten im Tierkörper an, und das MilCHFETT soll nach ihnen durch einen Zerfall von Phosphatiden in der Drüse entstehen. Untersuchungen von gleichzeitig entnommenen Proben des Blutes der Eutervene und einer Jugularis von sowohl milchenden wie nichtmilchenden Kühen zeigten, daß die Drüse stetig Phosphatide aus dem Blute aufnimmt und anorganische Phosphate an dasselbe abgibt. Während des ersten Monats der Milchabsonderung steigt der Phosphatidgehalt des Plasmas an und hält sich auf dieser Höhe bis zum Schluß der Milchperiode. Aus diesem Verhalten wie aus Parallelbestimmungen des Fettgehaltes in der Milch und des organischen Phosphors in dem Euterblute schlossen sie, daß das Fett der Milch nicht von den Triglyzeriden des Blutes, sondern eher von den Phosphatiden herrührt, die in der Drüse in Fett, welches in die Milch übergeht, und anorganische Phosphate, welche an das Blut abgegeben werden, zerfallen.

Da eine Fettbildung aus Kohlehydraten im Tierkörper als sicher bewiesen angesehen wird, bleibt ferner die Möglichkeit offen, daß die Milchdrüse auch Fett aus Kohlehydraten, die ihr mit dem Blute zugeführt werden, erzeugen könne. Daß wenigstens ein Teil des mit der Milch ausgeschiedenen Fettes irgendwo im Körper gebildet wird, geht in der Tat unzweifelhaft daraus hervor, daß ein Tier während längerer Zeit täglich mit der Milch eine bedeutend größere Menge Fett als die, welche es mit der Nahrung aufnimmt, abgeben kann. Inwieweit dieses Fett in der Milchdrüse selbst direkt entsteht oder aus anderen Organen und Geweben mit dem Blute der Drüse zugeführt wird, läßt sich jedoch noch nicht entscheiden.

Der Ursprung des Milchzuckers ist nicht sicher bekannt. MÜNZ erinnert daran, daß eine Menge in dem Pflanzenreiche sehr verbreiteter Stoffe — Pflanzenschleim, Gummi, Pektinstoffe — als Zersetzungsprodukt Galaktose liefern, und er glaubte deshalb, daß der Milchzucker bei den Pflanzenfressern durch eine Synthese aus Dextrose und Galaktose entstehen könne. Diese Entstehungsweise trifft aber jedenfalls für die Fleischfresser nicht zu, weil diese auch bei

¹ HENRIQUES und HANSEN, MALYS Jahresb. 29; GOGITIDSE, Zeitschr. f. Biol. 45, 46 u. 47. ² Journ. of Biol. Chem. 37; siehe auch E. J. SHEEHY, Bioch. Journ. 15. ³ Journ. of biol. Chem. 19, 23—25 u. 31.

ausschließlicher Fütterung mit magerem Fleisch Milchzucker produzieren können. Die Beobachtungen von BERT und THERFELDER¹, daß in der Drüse eine Mutter-substanz des Milchzuckers, ein Saccharogen, vorkommen soll, können, da die Natur dieser Muttersubstanz noch unbekannt ist, keine weiteren Aufschlüsse über die Entstehungsweise des Milchzuckers geben. Da der Tierkörper unzweifelhaft die Fähigkeit hat, die Umwandlung einer Zuckerart in eine andere auszuführen, kann man dagegen am einfachsten den Ursprung des Milchzuckers in dem mit der Nahrung zugeführten oder im Körper gebildeten Traubenzucker suchen. Für einen solchen Ursprung sprechen gewisse Beobachtungen von PORCHER, welcher bei Schafen, Kühen und Ziegen, deren Milchdrüsen exstirpiert worden, nach der Entbindung Glukose im Harne auftreten sah. Er fand ferner, daß bei milchenden Tieren auf die Entfernung der Brustdrüsen eine Glykoseurie folgt, und die so entstandenen Glykosurien erklärt er durch den Wegfall der laktosebildenden Wirkung der Drüse auf die zur Zeit der Entbindung reichlich produzierte Glukose. Für eine Zuckerbildung aus der Glukose sprechen ferner die Untersuchungen von KAUFMANN und MAGNE an Kühen, indem sie fanden, daß die Drüse während der Sekretion Zucker aus dem Blute aufnimmt, so daß das venöse „Drüsenblut“ ärmer an Zucker als sonst wird. NOEL-PATON und CATHCART² haben weiter Versuche an phlorhizinvergifteten Tieren ausgeführt, welche für eine Laktosebildung aus Glukose sprechen.

Nach RÖHMANN³ sind bei dieser Laktosebildung aus Glukose mehrere Enzyme wirksam, und er hat gefunden, daß die von THERFELDER⁴ beobachtete Zunahme des Reduktionsvermögens in einem Milchdrüsenextrakte von einer Bildung von d-Glukose aus einer anderen Substanz herrührt. Man kann sich nach ihm den Vorgang der Laktosebildung in folgender Weise vorstellen. Der mit dem Blutstrom zugeführte Traubenzucker wird nicht immer, vielleicht überhaupt nicht unmittelbar, weiter verarbeitet sondern zunächst in eine bisher noch unbekannte Zwischensubstanz übergeführt, die aufgespeichert werden kann und durch Enzymwirkung wieder unter Bildung von d-Glukose zerfällt. Die Glukose kann dann durch eine Glukofruktokinase in Lävulose übergeführt werden, die darauf durch eine andere Stereokinase in Galaktose übergeht. Durch eine Galaktosidoglucose wird zuletzt aus der Galaktose und schon vorhandener oder aus Lävulose zurückgebildeter d-Glukose der Milchzucker synthetisch gebildet. Diese verschiedenen Vorgänge glaubte RÖHMANN durch Änderungen des Drehungs- und Reduktionsvermögens und der Eigenschaften der Osazone verfolgen zu können. S. ISAAC und E. ADLER⁵ haben indessen in ihren Untersuchungen über sterische Umwandlung von Hexosen durch Organe keine stereokinetischen Enzyme im Sinne RÖHMANNs im Euter nachweisen können, und auch die Arbeit von E. HESSE⁶ enthält keine direkte Bestätigung von RÖHMANNs Angaben.

Im nächsten Anschlusse an die Frage von den chemischen Vorgängen der Milchabsonderung steht die Frage von dem Übergange fremder Stoffe in die Milch.

Daß die Milch einen fremden, von dem Futter der Tiere herrührenden Geschmack annehmen kann, ist eine altbekannte Tatsache, welche schon an und für sich ein Zeugnis von dem Übergange fremder Stoffe in die Milch ablegt. Von besonderer Bedeutung sind jedoch vor allem die Angaben über den Übergang solcher schädlich wirkenden Stoffe in die Milch, die mit der Milch dem Säuglinge zugeführt werden können.

Unter solchen Stoffen sind zu nennen: Opium und Morphin, welche nach größeren Gaben in die Milch übergehen und auf das Kind einwirken sollen. Auch Alkohol soll in die Milch übergehen können, obwohl doch wahrscheinlich nicht in so großer Menge, daß er eine direkte Wirkung auf den Säugling ausüben könne.

¹ MÜNTZ, Compt. Rend. 102; BERT und THERFELDER, Fußnote 3, S. 507. ² PORCHER, Compt. Rend. 138 u. 141 und Bioch. Zeitschr. 23; M. KAUFMANN und H. MAGNE, Compt. Rend. 143; D. NOEL PATON und E. P. CATHCART, Journ. of Physiol. 42. ³ Bioch. Zeitschr. 72 u. 93. ⁴ PFLÜGERS Arch. 32. ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 115. ⁶ Bioch. Zeitschr. 138.

Nach Fütterung der Kühe mit Schlempe glaubt man ebenfalls das Auftreten von Alkohol in der Milch beobachtet zu haben.

Unter den anorganischen Stoffen hat man Jod, Arsen, Wismut, Antimon, Zink, Blei, Quecksilber, Eisen und Borsäure in der Milch gefunden. Bei Ikterus gehen weder Gallensäuren noch Gallenfarbstoffe in die Milch über.

Durch die Entwicklung von Mikroorganismen kann die Milch eine blaue oder rote Farbe annehmen.

Konkremente in den Ausführungsgängen des Kuheuters hat man nicht selten beobachtet. Sie bestehen überwiegend aus Kalziumkarbonat oder aus Karbonat und Phosphat mit nur einer geringen Menge organischer Substanz.

Fünfzehntes Kapitel.

Der Harn.

Für die stickstoffhaltigen Stoffwechselprodukte wie auch für das Wasser und die gelösten Mineralstoffe ist der Harn das wichtigste Exkret des menschlichen Organismus, und er muß also in vielen Fällen wichtige Aufschlüsse über den Verlauf des Stoffwechsels, seine Abweichungen in quantitativer und, beim Auftreten von fremden Stoffen im Harn, auch in qualitativer Hinsicht liefern können. Der Harn muß ferner durch die chemischen und morphologischen Bestandteile, welche er aus Nieren, Harnleitern, Blase und der Harnröhre aufnehmen kann, in mehreren Fällen uns gestatten, den Zustand dieser Organe zu beurteilen. Endlich gibt uns die Harnanalyse auch ein ausgezeichnetes Mittel in die Hände, die Frage zu entscheiden, inwieweit gewisse Heilmittel oder andere in den Organismus eingeführte fremde Substanzen resorbiert und innerhalb desselben chemisch umgewandelt worden sind. Besonders von dem letztgenannten Gesichtspunkte aus hat die Harnanalyse sehr wichtige Aufschlüsse über die Natur der chemischen Prozesse innerhalb des Organismus geliefert, und die Harnanalyse ist deshalb auch nicht nur für den Arzt ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel, sondern sie ist auch für den Toxikologen und den physiologischen Chemiker von der allergrößten Bedeutung.

Bei dem Studium der Se- und Exkrete sucht man gern die Beziehungen zwischen dem chemischen Bau des absondernden Organes und der chemischen Zusammensetzung des von ihm abgesonderten Produktes zu erforschen. Mit Rücksicht auf die Nieren und den Harn hat die Forschung jedoch bis jetzt in dieser Hinsicht nur äußerst wenig geleistet. Ebenso fleißig wie die anatomischen Verhältnisse der Nieren studiert worden sind, ebensowenig ist ihre chemische Zusammensetzung Gegenstand mehr eingehender chemischer Untersuchungen gewesen. In den Fällen, in welchen eine chemische Untersuchung der Nieren unternommen wurde, hat sie sich auch im allgemeinen mit dem Organe als solchem und nicht mit dessen anatomisch verschiedenartigen Teilen beschäftigt. Eine Aufzählung der bisher gefundenen chemischen Bestandteile kann also nur einen untergeordneten Wert haben.

In den Nieren finden sich Eiweißkörper verschiedener Art. Nach HALLIBURTON enthält die Niere kein Albumin, sondern nur bei + 52° C gerinnendes Globulin und ein Nukleoproteid mit 0,37% Phosphor. Nach L. LIEBERMANN enthält die Niere Lezithalbumin, dem er eine besondere Bedeutung für die Absonderung des sauren Harnes zuschreibt, und nach LÖNNBERG einen in physikalischer Hinsicht muzinähnlichen Stoff. Dieser letztere, welcher beim Sieden mit Säure keine reduzierende Substanz gibt, gehört hauptsächlich dem Papillarteile an und ist nach LÖNNBERG ein Nukleoalbumin. Die Kortikal-

substanz ist reicher an einem anderen, nicht muzinähnlichen Nukleoalbumin (Nukleoproteid?). In welcher Beziehung das letztere zu dem Nukleoproteide HALLIBURTONS steht, ist noch nicht ermittelt worden. Chondroitinschwefelsäure kommt nach K. MÖRNER in Spuren vor. In welcher Beziehung sie zu der von MANDEL und NEUBERG¹ in den Nieren nachgewiesenen Glukothionsäure, von ihnen Renoschwefelsäure genannt, steht, ist ebenfalls eine offene Frage. In der Renoschwefelsäure, welche allem Anscheine nach keine einheitliche Substanz ist, aber einen Schwefelsäureester und einen der Glukuronsäure verwandten Komponenten enthalten soll, fanden sie 2,63% S, 4,53% N und 1,34% P.

Glykogen kommt wie in anderen Organen auch in der Niere vor. Fett ist nur in geringer Menge vorhanden, und dieses Fett soll, wie das Organfett im allgemeinen, verhältnismäßig reich an ungesättigten Fettsäuren sein. Die Phosphatide scheinen verschiedener Art zu sein, die Angaben über ihre Natur differieren aber wesentlich. FRÄNKEL und NOGUEIRA² fanden eine kephalinähnliche Substanz, ein Triaminodiphosphatid und ein Diaminomonophosphatid. DUNHAM und JACOBSEN³ fanden in der Ochseniere eine in Alkohol lösliche, in Äther unlösliche, von ihnen Karnaubon genannte Substanz, welche ein Triaminomonophosphatid von der Formel $C_{74}H_{150}N_3PO_{13}$ sein sollte. Das Karnaubon sollte kein Glyzerin, aber einen Aminozucker, zwei Cholingruppen und je 1 Molekül von den drei Säuren, Stearin-, Palmitin- und Karnaubinsäure ($C_{24}H_{47}O_2$) enthalten. HUGH MACLEAN⁴ fand in den Nieren Lezithin, Cuorin (die nach ihm jedoch ein Gemenge sein soll) und ein Diamino-, aber kein Triaminophosphatid. Nach O. ROSENHEIM und MACLEAN⁵ ist ferner die Karnaubinsäure identisch mit der Lignozerinsäure. Als Spaltungsprodukte des sog. Karnaubons fanden sie außerdem Phrenosinsäure, Cholin und Sphingosin, weshalb sie auch das Karnaubon als ein Gemenge betrachteten. Die beiden Basen und die Lignozerinsäure dürften vielleicht von dem Sphingomyelin herrühren, welches nach LEVENE⁶ in den Nieren vorkommt, und man hat jedenfalls keine genügenden Gründe, das Karnaubon als einheitliche Substanz anzusehen.

Unter den Extraktivstoffen hat man Purinbasen, Betain, Harnstoff und Harnsäure, Leuzin, Inosit, Taurin und Zystin (in der Ochseniere) gefunden. Unter den Enzymen sind besonders zu nennen: Lipase, die von HEDIN⁷ studierten proteolytischen Enzyme, ein (Erepsin) mit dem Optimum bei $p_H = 7,8$ und ein zweites mit dem Optimum bei $p_H = 4,3-5,6$, ferner das Hippursäure spaltende Histozytm und die Ätherschwefelsäuren spaltende Sulfatase (NEUBERG)⁸. Die bisherigen quantitativen Analysen der Nieren haben nur untergeordnetes Interesse. In der Niere eines gesunden Selbstmörders fand MAGNUS-LEVY⁹ in 1000 Teilen frischer Substanz 756 Wasser, 244 feste Stoffe, 52,7 Fett, 2,08 Cl, 0,192 Ca, 0,207 Mg und 0,158 Fe.

Die unter pathologischen Verhältnissen, bei der Hydronephrose, sich ansammelnde Flüssigkeit ist dünnflüssig, von schwankendem, aber im allgemeinen niedrigem spez. Gewicht. Sie ist gewöhnlich strohgelb oder blasser, bisweilen fast farblos. Am häufigsten ist sie klar oder nur schwach trübe von weißen Blutkörperchen und Epithelzellen; in einzelnen Fällen ist sie aber so reich an Formelementen, daß sie dem Eiter ähnlich wird. Eiweiß kommt meistens in nur geringer Menge vor. Bisweilen fehlt es ganz; in einzelnen, selteneren Fällen aber ist seine Menge fast ebenso groß wie im Blutserum. Harnstoff kommt, wenn das Parenchym der Niere nur zum Teil atrophisch geworden ist, bisweilen in bedeutender Menge vor; bei vollständiger Atrophie kann er gänzlich fehlen.

¹ HALLIBURTON, Journ. of Physiol. 13, Supplbd. u. 18; LIEBERMANN, PFLÜGERS Arch. 50 u. 54; LÖNNBERG, vgl. MALYS Jahreshb. 20; MÖRNER, Skand. Arch. f. Physiol. 6; MANDEL und NEUBERG, Bioch. Zeitschr. 13. ² Bioch. Zeitschr. 16. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 64. ⁴ Bioch. Journ. 6. ⁵ Ebenda 9. ⁶ Journ. of biol. Chem. 24, siehe auch 15 u. 18. ⁷ Zeitschr. f. physiol. Chem. 122. ⁸ Naturwissenschaften 12. ⁹ Bioch. Zeitschr. 24.

I. Physikalische Eigenschaften des Harnes.

Konsistenz, Durchsichtigkeit, Geruch und Geschmack des Harnes. Der Harn ist unter physiologischen Verhältnissen dünnflüssig und gibt, wenn er nicht zu stark mit Luft geschüttelt wird, einen ziemlich bald verschwindenden Schaum. Der Harn des Menschen und der Fleischfresser, welcher regelmäßig sauer reagiert, erscheint, unmittelbar nachdem er gelassen ist, klar und durchsichtig, oft schwach fluoreszierend. Wenn er einige Zeit gestanden hat, enthält der Menschenharn ein leichtes Wölkchen (Nubecula), welches aus sog. „Schleim“ besteht und meistens auch einzelne Epithelzellen, Schleimkörperchen und Uratkörnchen enthält. Bei Gegenwart von größeren Mengen Uraten (harnsauren Salzen) kann der Harn — wegen der größeren Schwerlöslichkeit der letzteren bei Zimmer- als bei Körpertemperatur — beim Erkalten sich trüben und einen lehmgelben, gelbgrauen, rosafarbigem oder oft ziegelroten Niederschlag (Sedimentum lateritium) absetzen. Diese Trübung verschwindet wieder bei gelindem Erwärmen. Bei neugeborenen Kindern ist der Harn in den ersten 4 bis 5 Tagen regelmäßig von Epithelien, Schleimkörperchen, Harnsäure oder harnsauren Salzen getrübt. Der Harn der Pflanzenfresser ist, wenn er infolge der Nahrung eine neutrale oder alkalische Reaktion hat, von Karbonaten der alkalischen Erden stark getrübt. Auch der Harn des Menschen kann bisweilen unter physiologischen Verhältnissen alkalisch sein. In diesem Falle ist er auch von Erdphosphaten trübe, und diese Trübung verschwindet, zum Unterschiede von dem Sedimentum lateritium, nicht beim Erwärmen. Der Harn hat einen durch Chlornatrium und Harnstoff bedingten salzigen und schwach bitterlichen Geschmack. Der Geruch des Harnes ist eigentümlich aromatisch; die Stoffe, welche denselben bedingen, sind aber fast unbekannt.

Die **Farbe** des Harnes ist normalerweise bei einem spez. Gewicht von 1,020 hellgelb. Sie hängt sonst von der Konzentration des Harnes ab und schwankt von blaß strohgelb, bei geringem Gehalte an festen Stoffen, zu dunkel rotgelb oder rotbraun, bei sehr starker Konzentration. Von der Regel, daß die Intensität der Farbe mit der Konzentration parallel läuft, kommen unter pathologischen Verhältnissen Ausnahmen vor, und eine solche Ausnahme bildet der diabetische Harn, welcher bei großem Gehalte an festen Stoffen und hohem spez. Gewicht oft eine blaßgelbe Farbe hat.

Die **Reaktion** des Harnes hängt wesentlich von der Beschaffenheit der Nahrung ab. Die Fleischfresser sondern in der Regel einen gegen Lackmus sauren, die Pflanzenfresser einen neutralen oder alkalischen Harn ab. Setzt man einen Fleischfresser auf Pflanzenkost, so kann sein Harn weniger sauer oder neutral werden, während umgekehrt der Pflanzenfresser beim Hungern, wenn er also auf Kosten seiner eigenen Fleischmasse lebt, einen sauer reagierenden Harn absondern kann.

Der Harn des gesunden Menschen hat bei gemischter Kost eine gegen Lackmus saure Reaktion, und die Summe der Säureäquivalente überwiegt also in ihm die Summe der Basenäquivalente. Dies rührt daher, daß bei der physiologischen Verbrennung innerhalb des Organismus aus neutralen Substanzen (Eiweiß u. a.) Säuren, vor allem Schwefelsäure aber auch Phosphorsäure und organische Säuren wie Hippursäure, Harnsäure, Oxalsäure, aromatische Oxyssäuren, Oxyproteinsäuren u. a. entstehen. Hieraus folgt dann weiter, daß die saure Reaktion nicht von einer Säure allein herrühren kann. An der sauren Reaktion sind die verschiedenen Säuren nach Maßgabe ihrer Dissoziation beteiligt, indem nämlich die saure Reaktion eines Gemenges durch die Menge der darin vorhandenen Wasserstoffionen bedingt ist. Dementsprechend ist auch die Annahme, daß die saure Reaktion nur von zweifach saurem Phosphat

herrührt, nicht berechtigt, wenn auch dieses Salz einen so wesentlichen Anteil an der sauren Reaktion hat, daß oft seine Menge als Maß des Säuregrades betrachtet wurde¹.

Die Beschaffenheit der Nahrung ist indessen nicht das einzige Moment, welches beim Menschen auf den Säuregrad des Harnes einwirkt. So kann z. B. nach der Aufnahme von Nahrung im Beginn der Magenverdauung, da eine größere Menge von salzsäurehaltigem Magensaft abgesondert wird, der Harn bisweilen neutral oder sogar vorübergehend alkalisch werden. Über den Zeitpunkt, wo die Maxima und Minima der sauren Reaktion auftreten, gehen die Angaben der verschiedenen Forscher ziemlich auseinander, was wohl auch zum Teil von verschiedener Individualität und verschiedenen Lebensverhältnissen der untersuchten Individuen herrühren dürfte. Bei ganz gesunden Personen beobachtet man nicht selten, daß in den Vormittagsstunden ein neutraler oder sogar alkalischer, von Erdphosphaten trüber Harn abgesondert wird. Die Wirkung der Muskelarbeit auf den Säuregrad des Harnes ist ebenfalls nicht ganz sicher festgestellt worden. Nach den meisten Forschern soll die Muskelarbeit den Säuregrad erhöhen, nach ADUCCO² dagegen erniedrigen. Starke Schweißabsonderung soll den Säuregrad herabsetzen.

Beim Menschen und namentlich bei den Fleischfressern scheint der Säuregrad des Harnes nicht über eine bestimmte obere Grenze hinaus gesteigert werden zu können, selbst dann nicht, wenn Mineralsäuren oder schwerverbrennliche organische Säuren in größerer Menge aufgenommen werden. Unter solchen Verhältnissen hatte man aber wiederholt ein ungleiches Verhalten der Fleisch- und Pflanzenfresser beobachten können. Bei den ersteren (und auch beim Menschen) fand man, daß die Säuren zwar zum Teil von den Alkalien und Erdalkalien im Körper neutralisiert werden, daß aber der Säureüberschuß von dem aus dem Eiweiß oder dessen Zersetzungsprodukten abgespaltenen Ammoniak gebunden und als Ammoniumsalz durch den Harn ausgeschieden wurde. Bei den Pflanzenfressern sollte dagegen eine derartige Bindung des Säureüberschusses an Ammoniak nicht oder wenigstens nicht in demselben Umfange stattfinden, und dies sollte der Grund sein, warum die Pflanzenfresser durch Alkalientziehung bald zugrunde gehen. Dies galt ursprünglich nur für das Kaninchen. Nach BAER besteht aber die Fähigkeit einer derartigen vermehrten Ammoniakausscheidung auch bei Ziegen, Affen und Schweinen, und nach ihm soll in dieser Hinsicht kein bestimmter qualitativer Unterschied zwischen Pflanzen- und Fleischfressern sich vorfinden³. Die Unterschiede, welche man beobachtet hatte, sind ferner nach EPPINGER nicht prinzipieller Art und sie können nach ihm ihren Grund in dem verschiedenen Gehalte der Nahrung an Eiweiß, welches das Ammoniak liefert, haben. So sollen Hunde bei eiweißarmer Kost wie Kaninchen sich verhalten, während nach EPPINGER umgekehrt bei Pflanzenfressern (Kaninchen) eine Entgiftung der Säure durch Ammoniak nach reichlicher Zufuhr von Eiweiß wie auch von dessen Abbauprodukten stattfinden soll. Die Richtigkeit dieser Behauptung ist jedoch bestritten (POHL) oder nur in untergeordnetem Grade bestätigt worden (J. F. LYMAN und B. RAYMUND)⁴. Die Sache ist also strittig und man darf übrigens nicht übersehen, daß, wie A. LOEWY⁵ gefunden hat, die Empfindlichkeit gegen die Säurewirkung bei verschiedenen Individuen eine sehr verschiedene sein kann.

Wenn man den Säuregrad des Harnes nicht durch Säurezufuhr über eine gewisse Grenze hinaus steigern kann, so kann man ihn dagegen leicht herabsetzen, so daß die Reaktion neutral oder alkalisch wird. Dies findet nach Aufnahme von Karbonaten der fixen Alkalien oder von solchen pflanzensauren

¹ Über die Harnazidität vgl. man besonders die Arbeiten von HENDERSON, *Bioch. Zeitschrift* 24; *Journ. of biol. Chem.* 7; mit PALMER ebenda 17 und das „Werk von C. NEUBERG“, *Der Harn sowie die übrigen Ausscheidungen usw.*, Berlin 1911. ² MALYS *Jahresb.* 17. ³ Vgl. WINTERBERG, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 25 und J. BAER, *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.* 54. ⁴ H. EPPINGER, *Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap.* 3, mit FR. TEDESKO, *Bioch. Zeitschr.* 16; POHL ebenda 18; LYMAN und RAYMUND, *Journ. of biol. Chem.* 39, wo man die Literatur findet. ⁵ *Zentralbl. f. Physiol.* 20, 337.

Alkalien — zitronensauren und äpfelsauren Alkalien —, welche in dem Organismus leicht zu Karbonaten verbrannt werden, statt. Unter pathologischen Verhältnissen, wie bei der Resorption alkalischer Transsudate oder bei alkalischer Gärung innerhalb der Blase, kann der Harn alkalisch werden.

Ein Harn, dessen alkalische Reaktion durch fixe Alkalien bedingt ist, hat in diagnostischer Hinsicht eine andere Bedeutung als ein Harn, dessen alkalische Reaktion von der Gegenwart von Ammoniumkarbonat herrührt. Im letzteren Falle handelt es sich nämlich um eine durch Mikroorganismen bewirkte Zersetzung des Harnstoffes im Harne.

Will man entscheiden, ob die alkalische Reaktion eines Harnes von Ammoniak oder fixen Alkalien herrührt, so taucht man ein rotes Lackmuspapier in den Harn ein und läßt es dann direkt an der Luft oder in gelinder Wärme eintrocknen. Rührte die alkalische Reaktion von Ammoniak her, so wird das Papier wieder rot; rührte sie dagegen von fixen Alkalien her, so bleibt es blau.

Bestimmung des Säuregrades. Da die Menge der als zweifach saures Salz vorhandenen Phosphorsäure nicht als exaktes Maß der Azidität gelten kann, sind die früher zur Bestimmung dieses Teiles der Phosphorsäure vorgeschlagenen Methoden, abgesehen von den ihnen anhaftenden Fehlern, zur genauen Aziditätsbestimmung nicht geeignet.

Die Bestimmung der Titrationsazidität ist nicht exakt ausführbar, indem nämlich kein Indikator einen ganz scharfen Ausschlag gibt und indem ferner gewisse Harnbestandteile, wie Phosphate, Ammoniumsalze und Harnfarbstoffe störend einwirken. Für praktische Zwecke hat man eine große Anzahl von Methoden vorgeschlagen, bezüglich welcher auf größere Handbücher hingewiesen wird. Hier wird nur die folgende Methode von FOLIN¹, die brauchbare Resultate geben soll, angeführt.

Die Ausführung ist folgende. 25 ccm Harn werden in einen ERLÉNMEYERSCHEN Kolben (von etwa 200 ccm Raumumfang) übergeführt, mit 1–2 Tropfen halbprozentiger Phenolphthaleinlösung versetzt, mit 15–20 g gepulvertem Kaliumoxalat geschüttelt und unmittelbar darauf mit $\frac{n}{10}$ Natronlauge unter Umschütteln versetzt, bis eine schwach aber deutlich blaßrote Farbe auftritt.

Die Größe der durch Titration bestimmten Azidität wechselt unter physiologischen Verhältnissen bedeutend, beträgt aber, als Chlorwasserstoffsäure berechnet, beim Menschen pro 24 Stunden 1,5–2,3 g.

Durch die Titration erfährt man die Menge des im Harne vorhandenen, durch Metall substituierbaren Wasserstoffes, also die Azidität im gewöhnlichen älteren Sinne, nicht aber die wahre Azidität, die Ionenazidität, welche die Konzentration der Wasserstoffionen im Harne angibt. Aus ähnlichen Gründen, die oben (S. 58) angeführt wurden, läßt sich die wahre Azidität nicht durch Titration ermitteln, wogegen sie nach dem Prinzip der elektrometrischen Gaskettenmethode oder nach dem kolorimetrischen Verfahren von FRIEDENTHAL-SALM und von SÖRENSEN² sich bestimmen läßt. Über die Ionenazidität liegen Untersuchungen von vielen Forschern, wie RHORER, HÖBER, HENDERSON und PALMER u. a. vor. Diese Untersuchungen haben gezeigt, daß die Ionenazidität bei verschiedenen Personen innerhalb ziemlich weiter Grenzen schwankt, aber meistens um etwa $p_H = 6 - 5,3$ sich bewegt. Als Mittel von 222 Fällen fanden HENDERSON und PALMER³ $p_H = 5,98$ oder rund $6 \pm 0,1$. Aus den vergleichenden Bestimmungen von Titrations- und Ionenazidität folgt ferner, daß keine konstante Beziehung zwischen ihnen besteht und daß diese zwei Aziditäten voneinander unabhängige Größen sein können. Im großen und ganzen hat jedoch

¹ Amer. Journ. of Physiol. 9. ² Ergebn d Physiol. 12 (Literatur); vgl. auch H. Höst, Zeitschr. f. klin. Med. 81. ³ Journ. of biol. Chem. 17.

nach HENDERSON die titrierbare Azidität als eine Funktion der Ionenazidität sich erwiesen, und nach ihm nimmt die Titrierungszahigkeit mit zunehmender Größe von p_H ab.

Zur Bestimmung der organischen Säuren im Harn, nach Entfernung der Karbonate und Phosphate mit Kalziumhydroxyd, haben D. v. SLYKE und W. PALMER (Journ. of biol. Chem. 41) ein titrimetrisches Verfahren ausgearbeitet, auf welches hier hingewiesen wird.

Der osmotische Druck des Harnes wechselt selbst unter physiologischen Verhältnissen sehr bedeutend. Als Grenzwerte für die Gefrierpunktsdepression kann man $\Delta 1,3^{\circ}$ — $2,3^{\circ}$ annehmen. Nach reichlicher Wasserzufuhr kann sie bedeutend niedriger und umgekehrt bei mangelnder Wasserzufuhr bedeutend höher werden.

Normaler Harn ist immer schwach linksdrehend, was durch die Gegenwart von kleinen Mengen gepaarter Glukuronsäuren und wohl auch von ein wenig Eiweiß bedingt ist. Die Viskosität ist ein wenig größer als die des Wassers, 1,02—1,14 bei dem spez. Gewichte 1,016—1,024, und die Oberflächenspannung stets kleiner als die des Wassers.

Bezüglich der weiteren physikalisch-chemischen Untersuchung des Harnes und derjenigen Schlüsse, welche man aus einer Kombination der chemischen und der physikalisch-chemischen Untersuchung des Harnes gezogen hat, muß auf größere Werke, wie z. B. CARL NEUBERG: „Der Harn sowie die übrigen Ausscheidungen und Körperflüssigkeiten von Mensch und Tier“, Teil 2, Berlin 1911, hingewiesen werden.

Das spezifische Gewicht des Harnes, welches von dem Verhalten der abgesonderten Wassermenge zu der Menge der festen Harnbestandteile, vor allem des Harnstoffes und Kochsalzes, bedingt ist, kann sehr bedeutend schwanken, ist aber gewöhnlich 1,017—1,020. Nach reichlichem Wassertrinken kann es auf 1,002 herabsinken, während es nach reichlicher Schweißabsonderung oder nach Aufnahme von nur sehr wenig Wasser auf 1,035—1,040 ansteigen kann. Bei Neugeborenen ist das spez. Gewicht niedrig, 1,007—1,005. Die Bestimmung des spez. Gewichtes hat große Bedeutung als Mittel, die Menge der festen Stoffe, welche mit dem Harn den Organismus verlassen, kennen zu lernen, und aus diesem Grunde wird diese Bestimmung auch erst dann von vollem Wert, wenn man gleichzeitig die während einer bestimmten Zeit abgesonderte Harnmenge genau bestimmt. Man soll also die zu verschiedenen Zeiten im Laufe von 24 Stunden gelassenen Harnportionen aufsammeln, zusammenmischen, die gesamte Tagesmenge messen und dann das spez. Gewicht bestimmen. Natürlich kann es jedoch in besonderen Fällen ebenso wichtig sein, das spezifische Gewicht auch für kürzere Perioden zu kennen.

Die Bestimmung des spez. Gewichtes geschieht am genauesten mittelst des Pyknometers. Für gewöhnliche Fälle kann das spez. Gewicht jedoch mit hinreichender Genauigkeit mittelst des Aräometers bestimmt werden. Oft sind die im Handel vorkommenden Aräometer, Urometer, von 1,000—1,040 gradiert; bei genaueren Arbeiten ist es jedoch besser, zwei Urometer zu benutzen, von denen das eine von 1,000—1,020 und das andere von 1,020—1,040 gradiert ist.

Bei der Ausführung einer Bestimmung gießt man den klaren, nötigenfalls filtrierten Harn, welcher, wenn er ein Uratsediment enthält, erst zur Lösung des Sedimentes gelinde erwärmt wird, in einen trockenen Glaszylinder mit der Vorsicht jedoch, daß kein Schaum sich bildet. Luftblasen und Schaum müssen, wenn sie vorhanden sind, mit einem Glasstabe oder Fließpapier entfernt werden. Der Zylinder, welcher zu etwa $\frac{4}{5}$ mit Harn gefüllt wird, soll so weit sein, daß das Urometer frei in der Flüssigkeit schwimmt und an keiner Stelle die Wand berührt. Zylinder und Aräometer sollen beide trocken oder vorher mit dem Harn aus- bzw. abgespült worden sein. Bei dem Ablesen bringt man das Auge in eine Ebene mit dem unteren Flüssigkeitsrande — was erreicht ist, sobald man den hinteren Rand der Flüssigkeitsoberfläche gerade nicht mehr sieht — und liest dann die Stelle ab, wo diese Ebene

die Skala schneidet. Bei nicht richtiger Ablesung, sobald das Auge zu tief oder zu hoch liegt, erscheint die Oberfläche in der Flüssigkeit in der Form einer Ellipse. Vor dem Ablesen drückt man das Urometer mit dem Finger um einige Teilstriche tiefer in den Harn herab, läßt es wieder aufsteigen und wartet mit dem Ablesen, bis es ruhig steht.

Jedes Urometer ist bei einer bestimmten Temperatur gradiert, welche auf dem Instrumente, wenigstens auf besseren Instrumenten, angegeben ist. Kann man nun mit der Ausführung der Bestimmung nicht warten, bis der Harn diese Temperatur angenommen hat, so muß man folgende Korrektur für die abweichende Temperatur machen. Für je drei Temperaturgrade über der Normaltemperatur muß man dem abgelesenen Werte einen Aräometergrad zuzählen, und für je drei Temperaturgrade unter derselben muß man von dem abgelesenen Werte einen Aräometergrad abziehen. Wenn beispielsweise ein für + 15° C gradiertes Urometer in einem Harne von + 24° C ein spez. Gewicht von 1,017 anzeigt, ist also das spez. Gewicht bei + 15° C = 1,017 + 0,003 = 1,020. Das spez. Gewicht kann auch mittelst der WESTPHALSchen hydrostatischen Wage bestimmt werden.

II. Organische, physiologische Harnbestandteile.

Der Harnstoff, Ur , CON_2H_4 , = CO $\begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$, welcher auf verschiedene Weise,

unter anderem, wie WÖHLER 1828 zeigte, durch metamere Umsetzung des Ammoniumisozyanates: $\text{CO} \cdot \text{N} \cdot \text{NH}_4 = \text{CO}(\text{NH}_2)_2$ synthetisch dargestellt werden kann, kommt als hauptsächlichstes stickstoffhaltiges Endprodukt des Stoffwechsels bei Menschen, Säugetieren, eigentlichen Amphibien und Fischen vor. Im Harne von Vögeln und Reptilien fehlt er oder ist nur in geringer Menge vorhanden. Im Schweiß kommt Harnstoff in wechselnder, meistens nur kleiner und im Blute und den meisten tierischen Säften nur in geringer Menge vor. Blut, Leber, Muskeln und Galle von Haifischen enthalten jedoch sehr reichliche Mengen davon. Er findet sich ferner bei den Säugetieren in den verschiedenen Organen und Geweben, unter normalen Verhältnissen in nur geringer, in pathologischen Zuständen, wie bei gehemmter Exkretion, dagegen in vermehrter Menge. Auch im Pflanzenreiche hat man wiederholt Harnstoff gefunden.

Die Menge Harnstoff, welche bei gewöhnlicher, gemischter, verhältnismäßig eiweißreicher Kost per 24 Stunden abgesondert wird, beträgt für erwachsene Männer gegen 30 g, für Frauen etwas weniger. Kinder sondern absolut weniger, aber relativ, auf das Körpergewicht berechnet, mehr Harnstoff als Erwachsene aus. Die physiologische Bedeutung des Harnstoffes liegt darin, daß er bei Menschen und Fleischfressern in quantitativer Hinsicht das wichtigste stickstoffhaltige Endprodukt der Umsetzung der Proteinstoffe darstellt. Aus diesem Grunde schwankt auch die Größe der Harnstoffausscheidung in hohem Grade mit der Größe des Eiweißumsatzes und in erster Linie mit der Menge des mit der Nahrung aufgenommenen, resorbierten Eiweißes. Die Harnstoffausscheidung ist am größten nach einseitiger Fleischnahrung und am geringsten, sogar kleiner als beim Hungern, nach einseitiger Zufuhr von stickstofffreien Stoffen, weil diese den Umsatz des Körpereiwweißes herabsetzen. Ihrer eiweißärmeren Nahrung entsprechend sondern auch die Pflanzenfresser weniger Harnstoff als die Fleischfresser aus. Beim Hunde kann der Harnstoffstickstoff bei reichlicher Eiweißnahrung nach SCHÖNDORFF¹ sogar 97–98% von dem Gesamtstickstoff betragen. Beim Menschen berechnet man den entsprechenden Wert bei gemischter, eiweißreicher Kost zu 85–88% und bei eiweißärmerer Nahrung zu etwa 66–70% von dem Gesamtstickstoffe. Von dem übrigen Harnstickstoff, in Prozenten von dem Gesamtstickstoff berechnet, kommen 1–2% auf Harnsäure, 2,5–6,9 auf Kreatinin, 2,5–5,8 auf Ammoniak und 3–8% auf den sog. Reststickstoff. Bei neugeborenen Kindern in dem Alter von 1–7 Tagen und bei Erwachsenen

¹ PFLÜGERS Arch. 117.

find SJÖQVIST¹ folgende Stickstoffverteilung, A für Erwachsene und B für neugeborene Kinder. Von dem Gesamtstickstoffe kamen, in Prozenten, auf:

	A	B
Harnstoff	84—91	73—76
Ammoniak	2—5	7,8— 9,6
Harnsäure	1—3	3,0— 8,5
Übr. N-haltige Substanz . .	7—12	7,3—14,7

Auffallend ist die wesentlich verschiedene Relation zwischen Harnsäure-, Ammoniak- und Harnstoffstickstoff bei Kindern und Erwachsenen, indem nämlich der Harn jener bedeutend reicher an Harnsäure und Ammoniak und bedeutend ärmer an Harnstoff als der Harn dieser ist. Für die Kenntnis der Verteilung des Stickstoffes im Kinderharn ist jedoch eine viel größere Anzahl von Analysen notwendig.

Fällt das Eiweiß des Körpers einem gesteigerten Verbräuche anheim, so wird die Stickstoffausscheidung regelmäßig vermehrt. Dies ist zum Beispiel der Fall bei Fieber, Konsumptionskrankheiten, Vergiftungen mit Arsen, Antimon, Phosphor und anderen Protoplasmagiften, bei verminderter Sauerstoffzufuhr — wie bei starker und anhaltender Dyspnoe, Blutungen, Vergiftungen mit Kohlenoxyd usw. Hier muß man jedoch genau zwischen der Menge des Harnstoffstickstoffes und der des Gesamtstickstoffes unterscheiden, denn die Relation zwischen den verschiedenen Stickstoffsubstanzen des Harnes kann, was besonders in Krankheiten der Fall ist, wesentlich verändert werden. So hat man z. B. in gewissen Leberkrankheiten eine starke Verminderung des Harnstoffes und Vermehrung des Ammoniaks beobachtet, Verhältnisse, auf die bei Besprechung der Harnstoffbildung in der Leber weiter eingegangen werden soll. Daß die Harnstoffbildung bei herabgesetzter Eiweißzufuhr oder herabgesetztem Eiweißverbrauch vermindert sein muß, liegt auf der Hand. Bei Nierenkrankheiten, welche die Integrität der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen stören oder vernichten, kann die Harnstoffausscheidung bedeutend herabgesetzt sein.

Die Entstehung des Harnstoffes im Organismus. Die alte Angabe von BÉCHAMP, daß bei der Oxydation des Eiweißes Harnstoff direkt entstehen kann, haben allerdings mehrere Forscher bestritten, nach neueren Untersuchungen von R. FOSSE² ist sie aber richtig (vgl. weiter unten). Bei der Hydrolyse der Eiweißstoffe erhält man, wie oben angegeben, außer anderen Aminosäuren regelmäßig Arginin, welches ebenfalls bei der Trypsinverdauung entsteht, und es könnte also auf diesem Wege ein kleiner, je nach der Art der Eiweißstoffe wechselnder Teil des Harnstoffes entstehen. Die Größe dieses Teils hat DRECHSEL zu etwa 10% des Harnstoffes geschätzt.

Die Möglichkeit einer Harnstoffbildung aus Arginin hat bedeutend an Interesse gewonnen, seitdem von KOSSEL und DAKIN³ die Anwesenheit eines das Arginin unter Harnstoffbildung spaltenden Enzymes, der Arginase, in Leber und anderen Organen entdeckt worden ist. Einen direkten Beweis für die Harnstoffbildung aus Arginin hat später THOMPSON⁴ geliefert. Einführung von Arginin in den Hundekörper, per os oder subkutan, hatte nämlich in seinen Versuchen eine vermehrte Harnstoffausscheidung zur Folge. Während aber außerhalb des Körpers nur die Hälfte des Argininstickstoffes als Harnstoff und die andere Hälfte als Ornithin abgespalten wird, entsprach in seinen Versuchen die Harnstoffvermehrung in mehreren Fällen dem allergrößten Teile oder fast dem gesamten eingeführten Argininstickstoff. Diese vermehrte Harnstoffbildung macht es wahrscheinlich, daß auch das Ornithin unter Desamidierung Ammoniak liefert, aus welchem Harnstoff gebildet worden ist.

¹ Nord. Med. Ark. Jahrg. 1894, Nr. 10. ² Compt. Rend. 154. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 41. ⁴ Journ. of Physiol. 32 u. 33.

Durch Alkalieinwirkung kann, wie oben (Kapitel 11) erwähnt wurde, aus dem Kreatin Harnstoff entstehen, für einen solchen Ursprung des Harnstoffes im Tierkörper sind jedoch bisher keine Beweise oder schwerwiegende Gründe angeführt worden.

Als Muttersubstanzen des Harnstoffes hat man zunächst die Aminosäuren anzusehen. Durch zahlreiche, meistens ältere Versuche mit solchen Säuren ist es nämlich bewiesen worden, daß Aminosäuren im Tierkörper zum Teil in Harnstoff übergehen können. Wie die Aminosäuren können, wie die Untersuchungen von ABDERHALDEN und seinen Mitarbeitern¹ gelehrt haben, auch Polypeptide im Tierkörper zu Harnstoff abgebaut werden; und in allen diesen Fällen hat man in letzter Hand als Ausgangsmaterial der Harnstoffbildung an dem aus den Aminosäuren abgespalteten Ammoniak zu denken.

Die Annahme einer Abspaltung von Ammoniak aus Aminosäuren steht auch in der besten Übereinstimmung mit der Erfahrung, daß Desamidierungen von Aminosäuren im Tierkörper stattfinden können. Den Vorgang dieser Desamidierung kann man sich allerdings in verschiedener Weise vorstellen, aber immer findet hierbei eine Abspaltung von Ammoniak statt, und aus diesem Ammoniak und der in Blut und Geweben vorhandenen Kohlensäure wird Ammoniumkarbonat gebildet, aus welchem Harnstoff entstehen kann.

Eine große Anzahl von meistens älteren Untersuchungen über das Verhalten der Ammoniumsalze im Tierkörper haben nun gezeigt, daß nicht nur das Ammoniumkarbonat, sondern auch solche Ammoniumsalze, die im Organismus zu Karbonat verbrannt werden, sowohl beim Fleisch- wie beim Pflanzenfresser in Harnstoff sich umsetzen. Den direkten Beweis einer solchen Harnstoffbildung hat v. SCHRÖDER² als erster durch Versuche an überlebenden Hundelebern, durch welche er mit Ammoniumkarbonat oder Ammoniumformiat versetztes Blut hindurchleitete, geliefert. Die Harnstoffbildung aus Ammoniak wird auch allgemein als eine sichergestellte Tatsache betrachtet.

In welcher Weise die Harnstoffbildung aus Ammoniak zustande kommt, ist nicht sicher bekannt. Man hat an der Bildung von Ammoniumkarbamat $H_2N \cdot CO \cdot O \cdot NH_4$ als Zwischenstufe gedacht, und ältere Forscher haben Beobachtungen angeführt, die für eine solche Annahme sprechen. Bindende Beweise für dieselbe besitzt man jedoch noch nicht. Die Ansicht von der Entstehung des Harnstoffes aus Ammoniumkarbonat und Karbamat hat man als die Anhydridtheorie bezeichnet; neben ihr steht aber auch die Oxydationstheorie von HOFMEISTER.

F. HOFMEISTER³ hat gefunden, daß bei der Oxydation verschiedener Körper der Fettreihe, unter anderen auch Aminosäuren, und Eiweißstoffe bei Gegenwart von Ammoniak Harnstoff gebildet wird, und er nahm deshalb auch die Möglichkeit einer Harnstoffbildung durch Oxydationssynthese an. Nach ihm würde bei der Oxydation stickstoffhaltiger Substanzen ein amidhaltiger Rest $CONH_2$ in dem Bildungsaugeblicke mit dem bei der Oxydation des Ammoniaks zurückbleibenden Reste NH_2 zu Harnstoff zusammentreten.

Die Annahme einer Harnstoffbildung durch Oxydation hat durch die Untersuchungen von FOSSE⁴ eine wichtige Stütze erhalten. Durch Oxydation von Eiweiß oder Aminosäuren mit Kaliumpermanganat hat er kleine Mengen Harnstoff erhalten, und diese Mengen wurden durch Erhitzen mit Ammoniumchlorid bedeutend vermehrt. Ebenso findet eine Harnstoffbildung statt bei der Oxydation von Glycerin, Glukose und anderen Kohlehydraten bei Gegenwart von Ammoniak, und auch in diesen Fällen wird die Menge vermehrt durch Erhitzen

¹ ABDERHALDEN mit TERRUCCI und mit BABKIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 47; mit SCHITTENHELM ebenda 51. ² Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 15. ³ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 37. ⁴ Compt. Rend. 154, 168 u. 178; Compt. rend. soc. biol. 82 und Bull. soc. chim. biologique 2, Nr. 1.

mit Ammoniumchlorid. Nach FOSSE entsteht hierbei als Zwischenstufe Zyan-säure, die mit dem Ammoniak beim Erhitzen Harnstoff bildet. Besonders reichlich ist die Harnstoffbildung bei der Oxydation von Formaldehyd bei Anwesenheit von Ammoniak; und diese Harnstoffbildung, die auch bei gewöhnlicher Temperatur stattfindet, wird von FOSSE besonders für die Harnstoffbildung im Pflanzenreiche als wichtig erachtet.

Daß eine Harnstoffbildung aus Aminosäuren in der Leber vor sich geht, war schon durch die Untersuchungen von SALASKIN¹ höchst wahrscheinlich geworden, indem er nämlich gezeigt hatte, daß die überlebende, mit arteriellem Blut gespeiste Hundeleber die Aminosäuren Glykokoll, Leuzin und Asparaginsäure in Harnstoff oder wenigstens in eine nahestehende Substanz umzuwandeln vermag. Nach den Untersuchungen von JANSEN² in Perfusionsversuchen mit Aminosäuren und Lebern von Hund und Katze ist auch kaum daran zu zweifeln, daß die Leber eine solche harnstoffbildende Fähigkeit in nicht unbedeutendem Grade hat.

Eine andere Frage ist aber die, in welchem Umfange eine Harnstoffbildung in der Leber im Vergleiche zu der in anderen Organen stattfindet.

Wenn die Leber das einzige Organ der Harnstoffbildung wäre, hätte man nach der Verödung oder Ausschaltung dieses Organes eine aufgehobene oder, nach mehr kurzdauernden Versuchen, jedenfalls stark herabgesetzte Harnstoffausscheidung zu erwarten. Da ferner wenigstens ein Teil des Harnstoffes in der Leber aus Ammoniakverbindungen entsteht, müßte gleichzeitig eine vermehrte Ammoniakausscheidung zu erwarten sein.

Die an Tieren nach verschiedenen Methoden angestellten Ausschaltungs- oder Verödungsversuche haben gelehrt, daß zwar bisweilen eine stark vermehrte Ammoniak- bzw. verminderte Harnstoffausscheidung als Folge der Operation auftritt, daß es aber auch Fälle gibt, in welchen trotz ausgedehnter Leberverödung noch eine mehr oder weniger reichliche Harnstoffbildung stattfindet und bisweilen sogar keine oder wenigstens keine namhafte Änderung in dem Verhältnisse des Ammoniaks zum Gesamtstickstoff und Harnstoff zum Vorschein kommt. Nach Ausschaltung der Organe der hinteren Körperhälfte, besonders Leber und Nieren, aus dem Kreislaufe fand KAUFMANN³ ferner eine zum Teil nicht unerhebliche Zunahme des Harnstoffes im Blute, und es zeigen diese verschiedenen Beobachtungen, daß bei den untersuchten Tierarten die Leber nicht das einzige Organ der Harnstoffbildung ist.

Zu einem ähnlichen Schlusse führen die zahlreichen an Menschen bei Leberzirrhose, akuter gelber Leberatrophie und Phosphorvergiftung gemachten Erfahrungen. Es geht nämlich aus ihnen hervor, daß in einzelnen Fällen die Mischung der Stickstoffsubstanzen derart verändert wird, daß der Harnstoff nur 50 bis 60% des Gesamtstickstoffes beträgt, während in anderen Fällen dagegen selbst bei sehr umfangreicher Verödung der Leberzellen eine nicht herabgesetzte Harnstoffbildung mit nicht wesentlich veränderter Relation zwischen Gesamtstickstoff, Harnstoff und Ammoniak fortbestehen kann. Und selbst in den Fällen, in welchen die Harnstoffbildung relativ herabgesetzt und die Ammoniakausscheidung bedeutend vermehrt ist, darf man nicht ohne weiteres eine herabgesetzte harnstoffbildende Fähigkeit des Organismus annehmen. Die vermehrte Ammoniakausscheidung kann nämlich, wie besonders E. MÜNZER⁴ für die akute Phosphorvergiftung dargetan hat, auch daher rühren, daß infolge des abnorm verlaufenden Stoffwechsels Säuren in abnorm großer Menge gebildet werden, die dann zu ihrer Neutralisation eine größere Ammoniakmenge in Anspruch

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 25. ² B. C. P. JANSEN, Journ. of biol. Chem. 21, wo auch die abweichende Ansicht von FOLIN, FISKE und Mitarbeitern, ebenda 16 u. 18, zitiert ist. ³ Compt. rend. soc. biol. 46 und Arch. de Physiol. (5) 6. ⁴ Deutsch. Arch. f. klin. Med. 52.

nehmen. Daß es nach Ausschaltung der Leber zu einer abnormen Säurebildung kommt, ist auch besonders von SALASKIN und ZALESKI¹ gezeigt worden.

Wenn man also nicht berechtigt ist, die Leber als das einzige Organ der Harnstoffbildung zu betrachten, kann man indessen fragen, ob nicht die Leber jedoch bei der Harnstoffbildung die Hauptrolle spielt. Hinsichtlich dieser Frage ist man nicht einig. Während D. v. SLYKE und G. MEYER² diese ältere Ansicht in neuerer Zeit verteidigt haben, sind dagegen FOLIN und W. DENIS³, C. FISKE mit H. KARSNER und J. B. SUMMER⁴ einer entgegengesetzten Ansicht. Die neuesten Untersuchungen von FOLIN und H. BERGLUND⁵ über den Gehalt des Blutes und Harnes an Aminosäuren und Harnstoff während der verschiedenen Stadien der Resorption von Aminosäuren oder der Proteinverdauung wie auch die Untersuchungen von A. GOTTSCHALK und W. NONNENBRUCH⁶ an Fröschen, Kaninchen und Hunden machen es indessen sehr wahrscheinlich, daß der Leber bei der Desamidierung von Aminosäuren und der Harnstoffbildung keine besondere Rolle zukommt. Der Umfang des Lehrbuches erlaubt keine nähere Besprechung dieser verschiedenen Untersuchungen.

Eigenschaften und Reaktionen des Harnstoffes. Der Harnstoff kristallisiert in Nadeln oder in langen, farblosen, vierseitigen, oft innen hohlen, wasserfreien, rhombischen Prismen von neutraler Reaktion und kühlendem, salpeterartigem Geschmack. Er schmilzt bei 132° C. Bei gewöhnlicher Temperatur löst er sich in der gleichen Gewichtsmenge Wasser und in fünf Teilen Alkohol. Von siedendem Alkohol erfordert er einen Teil zur Lösung; in wasser- und alkoholfreiem Äther ist er unlöslich, ebenso in Chloroform. Erhitzt man Harnstoff in Substanz in einem Reagenzrohre, so schmilzt er, zersetzt sich, gibt Ammoniak ab und hinterläßt zuletzt einen undurchsichtigen, weißen Rückstand, welcher unter anderem auch Zyanursäure und Biuret enthält und welcher, in Wasser gelöst, mit Kupfersulfat und Alkali eine schön rotviolette Flüssigkeit gibt (Biuretreaktion). Beim Erhitzen mit Barytwasser oder Alkalilauge wie auch bei der durch Mikroorganismen vermittelten sog. alkalischen Gärung des Harnes und bei Einwirkung von Urease aus Sojabohnen, spaltet sich der Harnstoff unter Wasseraufnahme in Kohlensäure und Ammoniak. Dieselben Zersetzungsprodukte entstehen auch, wenn der Harnstoff mit konzentrierter Schwefelsäure erhitzt wird. Eine alkalische Lösung von Natriumhypobromit zersetzt den Harnstoff in Stickstoff, Kohlensäure und Wasser nach dem Schema: $\text{CON}_2\text{H}_4 + 3\text{NaOBr} = 3\text{NaBr} + \text{CO}_2 + 2\text{H}_2\text{O} + \text{N}_2$.

Mit konzentrierter Furfurollösung und Salzsäure gibt der Harnstoff in Substanz eine von Gelb durch Grün in Blau und Violett übergehende Färbung, die nach wenigen Minuten prachtvoll purpurviolett wird (SCHIFFS Reaktion). Nach HUPPERT⁷ verfährt man am besten so, daß man zu 2 ccm einer konzentrierten Furfurollösung 4–6 Tropfen konzentrierte Salzsäure hinzufügt und in dieses Gemenge, welches sich nicht rot färben darf, einen kleinen Harnstoffkristall einträgt. In wenigen Minuten tritt dann die tiefviolette Färbung auf. Das Allantoin gibt eine ähnliche Reaktion.

Mit einigen Tropfen einer Lösung von p-Dimethylamidobenzaldehyd in Chlorwasserstoffsäure geben verdünnte Harnstofflösungen oder stark verdünnte Harnes eine zeisiggrüne Farbe (Reaktion von H. BARRENSCHEEN und O. WELTMANN)⁸. Allantoin gibt dieselbe Reaktion.

Durch Zusatz von Xanthidrol, $\text{O} \begin{array}{c} \diagup \text{C}_6\text{H}_4 \diagdown \\ \diagdown \text{C}_6\text{H}_4 \diagup \end{array} \text{CHOH}$, in alkoholischer Lösung

zu einer von Essigsäure sauren Harnstofflösung kann der Harnstoff, selbst aus sehr stark verdünnter Lösung, als kristallisierender Dixanthylharnstoff,

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 29. ² Journ. of biol. Chem. 12 u. 16. ³ Ebenda 11 u. 12. ⁴ Vgl. Fußnote 2, S. 540. ⁵ Journ. of biol. Chem. 51. ⁶ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 99. ⁷ HUPPERT-NEUBAUER, Analyse des Harns, 10. Aufl., S. 296. ⁸ Bioch. Zeitschr. 131; siehe auch 145.

$$\text{O} \begin{array}{c} \diagup \text{C}_6\text{H}_4 \\ \diagdown \text{C}_6\text{H}_4 \end{array} \text{CH} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH} \begin{array}{c} \diagup \text{C}_6\text{H}_4 \\ \diagdown \text{C}_6\text{H}_4 \end{array} \text{O},$$
 ausgefällt werden. Reaktion von FOSSE¹.

Der Harnstoff geht mit mehreren Säuren kristallisierende Verbindungen ein. Unter diesen sind die mit Salpetersäure und Oxalsäure die wichtigsten.

Salpetersaurer Harnstoff, $\text{CO}(\text{NH}_2)_2 \cdot \text{HNO}_3$. Diese Verbindung kristallisiert bei schneller Ausscheidung in dünnen rhombischen oder sechseitigen, einander oft dachziegelförmig deckenden, farblosen Tafeln, deren spitze Winkeln 82° betragen. Bei langsamer Kristallisation erhält man größere und dickere rhombische Säulen oder Tafeln. Die Verbindung ist in reinem Wasser ziemlich leicht, in salpetersäurehaltigem Wasser dagegen bedeutend schwerer löslich, und man erhält sie, wenn eine konzentrierte Lösung von Harnstoff mit einem Überschuß von starker, von salpetriger Säure freier Salpetersäure versetzt wird. Beim Erhitzen verflüchtigt sich die Verbindung ohne Rückstand.

Oxalsaurer Harnstoff, $2 \cdot \text{CO}(\text{NH}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$. Diese Verbindung ist schwerlöslicher in Wasser als die Salpetersäureverbindung. Man erhält sie in rhombischen oder sechseitigen Prismen oder Tafeln durch Zusatz von gesättigter Oxalsäurelösung zu einer konzentrierten Lösung von Harnstoff.

Der Harnstoff geht auch Verbindungen mit Merkurinitrat in wechselnden Verhältnissen ein. Setzt man zu einer etwa 2%igen Lösung von Harnstoff eine nur sehr schwach saure Merkurinitratlösung und neutralisiert das Gemenge annähernd, so erhält man eine Verbindung von konstanter Zusammensetzung, welche auf je 10 Teile Harnstoff 72 Gewichtsteile Quecksilberoxyd enthält. Diese Verbindung liegt der alten LIEBIGSchen Titriermethode zugrunde. Der Harnstoff verbindet sich auch mit Salzen zu meistens kristallisierenden Verbindungen, so mit Chlornatrium, den Chloriden schwerer Metalle usw. Von Quecksilberchlorid wird eine alkalische, nicht aber eine neutrale Harnstofflösung gefällt.

Wird Harnstoff in verdünnter Salzsäure gelöst und darauf Formaldehyd im Überschuß hinzugegeben, so scheidet sich ein dicker, weißer, körniger, sehr schwer löslicher Niederschlag, über dessen Zusammensetzung die Ansichten etwas divergieren², aus. Mit Phenylhydrazin gibt der Harnstoff in stark essigsaurer Lösung eine in kaltem Wasser schwerlösliche, kristallisierende, farblose, bei 172°C schmelzende Verbindung von Phenylsemikarbazid, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH} \cdot \text{NH} : \text{CONH}_2$ (JAFFÉ)³.

Die Methode zur Darstellung des Harnstoffes aus dem Harn ist in den Hauptzügen folgende. Aus dem konzentrierten Harn fällt man unter Abkühlung salpetersauren Harnstoff, welcher dann mit Bariumkarbonat zersetzt wird. Nach dem Eintrocknen der Lösung wird mit warmem Alkohol extrahiert, der auskristallisierte Harnstoff wird durch Entfärbung mit Tierkohle und Umkristallisation gereinigt und durch Lösung in Alkohol-Äther von Mineralstoffen befreit.

Quantitative Bestimmung des Gesamtstickstoffes und Harnstoffes im Harn.

Die Bestimmung des Gesamtstickstoffes geschieht wohl nunmehr allgemein nach der KJELDAHL-Methode. Das Prinzip der Methode besteht darin, daß man durch Erhitzen mit konzentrierter Schwefelsäure sämtlichen Stickstoff der organischen Substanzen in Ammoniak überführt, das Ammoniak nach Übersättigen mit Alkali überdestilliert und in titrierte Schwefelsäure auffängt. Es sind hierzu folgende Reagenzien erforderlich.

1. Konzentrierte, ammoniakfreie Schwefelsäure. 2. Salpetersäurefreie Kalilauge von 30–40% KOH. Man bestimmt die zur Neutralisation von 10 ccm der Schwefelsäure erforderliche Menge dieser Lauge. 3. Pulverisiertes Kupfersulfat oder metallisches Kupfer (z. B. Drahtnetz), welches als Katalysator wirkt und die

¹ Compt. Rend. 157 u. 158. ² Vgl. TOLLENS und seine Schüler, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 29, 2751; GOLDSCHMIDT ebenda 29 und Chem. Zentralbl. 1897, 1, 33; THOMS ebenda 2, 144 u. 737. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 22.

Zerstörung der organischen Substanz erleichtert. 4. $\frac{1}{5}$ - oder $\frac{1}{10}$ -Normalschwefelsäure und eine $\frac{1}{5}$ - $\frac{1}{10}$ -Normalnatronlauge. 5. Ein passender Indikator, wie Lackmus oder eine alkoholische Lösung von Lackmoid oder Methylrot.

Bei der Ausführung der Bestimmung gibt man genau abgemessene 2–5 ccm des filtrierten Harnes in einen langhalsigen Kolben, am besten in denselben, der zu der Destillation benutzt werden soll, schüttet dann eine Messerspitze von pulverisiertem Kupfersulfat oder ein kleines Stück Kupferdrahtnetz hinein und setzt darauf 10–15 ccm Schwefelsäure hinzu. Man erhitzt darauf den Inhalt des schief gestellten Kolbens sehr vorsichtig bis zu höchstens sehr schwachem Sieden und fährt dann mit dem Erhitzen noch etwa eine Stunde, nachdem das Gemenge farblos oder grün geworden ist, fort. Nach dem Erkalten führt man, wenn man nicht denselben Kolben benutzen kann, alles durch sorgfältiges Nachspülen mit Wasser in einen geräumigen Destillierkolben über, neutralisiert den größten Teil der Säure mit Kalilauge, gibt dann einige Porzellanschälchen (zur Vermeidung zu starken Stoßens bei der folgenden Destillation) hinein, setzt darauf überschüssige Kalilauge hinzu, verbindet möglichst rasch mit dem Destillationsrohr und destilliert bis alles Ammoniak in die Titriersäure übergegangen ist. Hierbei ist es am sichersten, vor allem im Anfange der Destillation, die Spitze des Abflußrohres etwas in die Säure hineintauchen zu lassen, wobei man durch eine kugelige Erweiterung dieses Rohres ein Zurücksteigen von Säure leicht verhindert. Nach beendeter Destillation titriert man mit der Normallauge auf die Säure zurück. Jedes Kubikzentimeter der Säure entspricht (je nach der Stärke derselben) 2,8 resp. 1,4 mg Stickstoff. Der Kontrolle halber macht man immer, um die Reinheit der Reagenzien zu kontrollieren und den durch einen zufälligen Ammoniakgehalt der Luft etwa verursachten Fehler zu eliminieren, einen blinden Versuch mit den Reagenzien allein.

FOLIN und CH. FARMER¹ haben eine Methode angegeben, welche die Bestimmung des Gesamtstickstoffes in sehr kleinen Harnmengen, 1 ccm verdünntem Harn, gestattet. Nach der Hydrolyse mit Säure wird hier das gebildete Ammoniak kolorimetrisch mit NESSLERS Reagens bestimmt.

Unter den zahlreichen zur Bestimmung des Harnstoffes vorgeschlagenen und zu allgemeiner Anwendung gekommenen Methoden können nur die von HENRIQUES und GAMMELTOFT² und die von MARSHALL³ hier Erwähnung finden. Das Prinzip der erstgenannten Methode besteht darin, daß man mit Phosphorwolframsäure die anderen stickstoffhaltigen Harnbestandteile (so weit möglich auch das Ammoniak) entfernt, dann in dem Filtrate durch Erhitzen mit Säure auf 150° den Harnstoff zersetzt und die Menge des hierbei gebildeten Ammoniaks bestimmt. Das Prinzip der Methode von E. MARSHALL jr. basiert auf der Fähigkeit der Urease, den Harnstoff zu zerlegen, wonach die Menge des Ammoniaks ebenfalls bestimmt wird.

Verfahren von HENRIQUES und GAMMELTOFT. In 5 ccm Harn wird zuerst bestimmt, wieviel einer 10%igen Phosphorwolframsäurelösung (in $n/2$ H₂SO₄) nötig ist, um gerade eine vollständige Fällung hervorzurufen. Sodann mißt man in einem 100 ccm-Kolben 10 ccm Harn ab, setzt die vorher bestimmte Menge der Phosphorwolframsäurelösung hinzu und füllt den Kolben bis zur Marke mit $n/2$ H₂SO₄. Die Flüssigkeit bleibt nun — nach Mischung — so lange stehen, bis der Bodensatz sich gerade gesetzt hat, und wird dann filtriert. Von dem Filtrate bringt man 2 Portionen von je 10 ccm in Reagenzgläser aus Jenaglas, welche sodann — mit Zinnfolie bedeckt — 1½ Stunden bei 150° C autoklaviert werden. Der Inhalt der Gläser wird nun in Kolben gebracht und das Ammoniak entweder durch Durchlüftung (nach Zusatz von Natriumkarbonat) oder durch Destillation im Vakuum (nach Zusatz von Bariumhydroxyd, in Methylalkohol gelöst) bestimmt (siehe weiter unten: Ammoniak-

¹ Journ. of biol. Chem. 11; vgl. auch J. C. BOCK und S. R. BENEDICT ebenda 20 und FOLIN ebenda 21. ² Skand. Arch. f. Physiol. 25. ³ Journ. of biol. Chem. 14.

bestimmung). Auch für die Harnstoffbestimmung haben FOLIN und PETTIBONE¹ eine Methode ausgearbeitet, nach welcher das Ammoniak kolorimetrisch mit NESSLERS Reagens bestimmt wird.

Verfahren von MARSHALL, D. v. SLYKE und G. E. CULLEN². Nach einem, von den zwei letztgenannten Forschern angegebenen Verfahren kann man ein Trockenpräparat von Urease aus Sojabohnen bereiten, und von diesem Präparate bereitet man eine 10%ige wässrige Lösung, deren Wirksamkeit mit einer Harnstofflösung kontrolliert wird. In ein für die folgende Ammoniakbestimmung geeignetes Gefäß wird 1 ccm Harn eingeführt und mit 10 ccm 0,6%iger Lösung von KH_2PO_4 , 2 ccm Ureaselösung und einigen Tropfen Kaprylalkohol (um das Schäumen bei der Luftdurchleitung zu vermeiden) versetzt. Das Gefäß wird mit einem doppelt durchbohrten Stopfer, welcher mit dem für die Ammoniakbestimmung mittelst Durchlüftung angeordneten Apparate durch Röhren in Verbindung steht, geschlossen und bei 20° C etwa 15–20 Minuten stehen gelassen. Dann wird das Ammoniak mittelst Durchsaugens von einem Luftstrom unter Zusatz von Na_2CO_3 in die Titriersäure übergeführt und durch Zurücktitrieren bestimmt. Harne, die mehr als 3% Harnstoff enthalten, müssen vor der Bestimmung verdünnt werden. Die Methode wird als leicht ausführbar und zuverlässig allgemein empfohlen. Da bei diesem Verfahren auch das im Harne präformierte Ammoniak mit bestimmt wird, muß man, um den wahren Harnstoffwert zu erhalten, eine besondere Ammoniakbestimmung in demselben Harne ausführen. Ein Verfahren zur kolorimetrischen Ammoniakbestimmung (Neßlerisation) bei Anwendung von dieser Methode haben FOLIN und DENIS³ ausgearbeitet.

Die KNOP-HÜFNERSche Methode gründet sich darauf, daß der Harnstoff durch Einwirkung von Bromlauge (Natriumhypobromit) in Wasser, Kohlensäure (welche von der Lauge absorbiert wird) und Stickstoff, dessen Volumen gemessen wird, sich spaltet (vgl. oben S. 541). Diese Methode ist weniger genau als die vorigen. Infolge der Leichtigkeit und Geschwindigkeit, mit welcher sie sich ausführen läßt, ist sie dagegen für den Arzt, wenn es nicht auf sehr genaue Resultate ankommt, von nicht zu unterschätzendem Wert. Für praktische Zwecke ist auch eine Menge von verschiedenen Apparaten, welche die Anwendung dieser Methode erleichtern, konstruiert worden. Gravimetrisch kann man den Harnstoff mit Xanthhydrol nach FOSSE⁴ bestimmen.

Betreffend die vielen anderen Methoden, die man zur quantitativen Bestimmung des Harnstoffes im Harne vorgeschlagen und angewendet hat, wird auf größere Werke hingewiesen. Dasselbe gilt von dem Nachweise und der quantitativen Bestimmung des Harnstoffes in anderen tierischen Flüssigkeiten und in Organen, wie auch von der Mikrokjeldahlmethode.

Als Urein hat OVID MOOR ein Produkt bezeichnet, welches man durch Extraktion des zum Sirup verdampften Harnes mit absolutem Alkohol und Abscheidung des Harnstoffes mit oxalsäurehaltigem Alkohol oder durch Abkühlen und Alkoholbehandlung in näher angegebener Weise erhält. Das Urein ist ein goldgelbes Öl, welches giftig ist, Permanganat in der Kälte reduziert und die Hauptmasse der stickstoffhaltigen Extraktivstoffe des Harnes ausmachen soll. Daß das Urein ein Gemenge ist, unterliegt wohl keinem Zweifel. Nach MOOR⁵ soll ferner der Gehalt des Harnes an Harnstoff nur etwa halb so groß, wie man gewöhnlich angibt, sein, und er hat eine neue Methode zur Bestimmung des wahren Harnstoffgehaltes ausgearbeitet.

In neuester Zeit hat WM. O. MOOR⁶ über eine bis jetzt unbekannte Form des Harnstoffes aus Menschenharn berichtet. Es handelt sich um eine paraffinähnliche gelbliche Substanz U, die in Wasser und Alkoholen leicht löslich ist. Sie ist leicht zersetzlich, reduziert Kupferhydroxyd, gibt mit Ferrichlorid und Kaliumferrozyanid Berlinerblau und, was besonders wichtig ist, eine intensive Blaufärbung mit starkem Ammoniak und Phosphorwolframsäure in Substanz oder Lösung. Die Substanz U soll infolge ihrer Menge die wesentliche reduzierende Substanz des Harnes sein. Sehr auffallend ist die Angabe, daß sie mit Oxalsäure eine mit dem Harnstoffoxalate chemisch identische, aber kristallographisch von ihm fundamental verschiedene Verbindung von derselben Zusammensetzung geben soll. Sie soll regelmäßig in größerer Menge als der Harnstoff im normalen Menschenharn vorkommen, und bei ganz

¹ Journ. of biol. Chem. 11. ² Ebenda 19 u. 24. ³ Ebenda 26. ⁴ Compt. Rend. 158. ⁵ O. MOOR, Bull Acad. d. St. Petersburg 14 (auch MALYS Jahresb. 31, 415) und Zeitschr. f. Biol. 44 u. 45 und Zeitschr. f. phys. Chem. 40 u. 48. ⁶ Bioch. Zeitschr. 149 153, 155.

gesunden, kräftigen Personen kann deshalb der Quotient $U:\bar{U}$ sehr hoch, bis zu 4—4,5 werden. Ob diese Substanz mit dem Urein von OVID MOOR identisch ist oder in welcher Beziehung sie zu ihm steht, hat Verf. nicht recht beurteilen können.

Karbaminsäure, $\text{CH}_3\text{NO}_2 = \text{CO} < \begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \text{OH} \end{matrix}$. Diese Säure ist nicht in freiem Zustande, sondern nur als Salze bekannt. Das Ammoniumkarbamat entsteht bei Einwirkung von trockenem Ammoniak auf trockene Kohlensäure, aber auch nach Zusatz von NaCO_3 zu einer Lösung, welche ein Ammoniumsalz enthält. Bei der Einwirkung von Kaliumpermanganat auf Eiweiß und mehrere andere stickstoffhaltige organische Körper entsteht ebenfalls Karbaminsäure.

Das Vorkommen von Karbaminsäure im Menschen- und Tierharn ist noch nicht hinreichend studiert worden. Für die Erkennung der Säure ist am wichtigsten das in Wasser und Ammoniak lösliche, in Alkohol unlösliche Kalksalz. Die Lösung desselben in Wasser trübt sich beim Stehen, weit rascher aber beim Kochen, und es scheidet sich hierbei Kalziumkarbonat aus.

Karbaminsäureäthylester (Urethan) kann, wie JAFFÉ¹ gezeigt hat, bei der Verarbeitung größerer Harnmengen durch die gegenseitige Einwirkung von Alkohol und Harnstoff in die alkoholischen Extrakte übergehen.

In jedem menschlichen Harn kommt nach FOLIN² ein Stoff vor, welcher wahrscheinlich Methylharnstoff ist.

Da eine Harnstoffbestimmung in gewissen Fällen mit einer Ammoniakbestimmung kombiniert werden muß, und da ferner, wie aus dem Obigen zu ersehen ist, bestimmte Beziehungen zwischen der Menge des Harnstoffes und des Ammoniaks im Harne bestehen, dürfte es zweckmäßig sein, im nächsten Anschluß an den Harnstoff und das Karbamat das Harnammoniak zu besprechen.

Ammoniak. In dem Harne des Menschen und der Fleischfresser findet sich regelmäßig etwas Ammoniak. Die Menge desselben im Menschenharn beträgt bei gemischter Kost als Mittel 0,7 g mit Schwankungen zwischen 0,3 und 1,2 g. Der Stickstoff des Ammoniaks, in Prozenten von dem Gesamtstickstoff, ist bei gemischter Kost 2,5—5,8%.

Das Ammoniak des Harnes dürfte nach dem oben (S. 539) von der Harnstoffbildung aus Ammoniak Gesagten wohl einen Ammoniakrest repräsentieren, welcher wegen des Überschusses der bei der Verbrennung entstandenen Säuren, den fixen Alkalien gegenüber, von solchen Säuren gebunden und demnach von der Synthese zu Harnstoff ausgeschlossen worden ist. Mit dieser Anschauung stimmt auch die Beobachtung, daß die Ammoniakausscheidung bei vegetabilischer Kost kleiner und bei reichlicher Fleischkost größer als bei gemischter Kost ist. Nach reichlicher Fleischnahrung fand z. B. BOUCHEZ 1,35—1,67 g NH_3 pro 24 Stunden. Mit der Beziehung der Ammoniakausscheidung zur Säurebildung im Tierkörper stimmt auch die unzweifelhafte Beziehung zwischen Salzsäuregehalt des Magensaftes und Ammoniakausscheidung. So fand SCHITTENHELM, daß mit höherem Salzsäuregehalt auch der prozentische Ammoniakgehalt des Harnes höher wird, und umgekehrt, und ferner haben LOEB und GAMMELTOFT³ ein Sinken der Ammoniakausscheidung einige Stunden nach der Mahlzeit beobachtet, wenn auch eine ganz befriedigende Erklärung dieses Verhaltens noch nicht vorliegt. Das Ammoniak spielt die Rolle eines Neutralisationsmittels der im Körper gebildeten oder ihm zugeführten Säuren, und dies ist durch verschiedene Beobachtungen gezeigt worden.

Bei Menschen und bei einigen Tieren wird nämlich die Ammoniakausscheidung durch Zufuhr von Mineralsäuren vermehrt, und in derselben Weise wirken auch solche organische Säuren, die, wie die Benzoesäure, im Körper nicht verbrannt werden. Das bei der Eiweißzersetzung freigewordene Ammoniak wird

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 14. ² Journ. of biol. Chem. 3. ³ BOUCHEZ, Journ. de Physiol. et de Pathol. 14; SCHITTENHELM, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 77; ADAM LOEB, Zeitschr. f. klin. Med. 56 und Zeitschr. f. Biol. 55; GAMMELTOFT, Zeitschrift f. physiol. Chem. 75.

also zum Teil zur Neutralisation der eingeführten Säuren verwendet, und hierdurch wird ein schädliches Entziehen der fixen Alkalien verhütet.

Wie die von außen eingeführten wirken nun auch die im Tierkörper bei dem Eiweißzerfalle entstandenen Säuren auf die Ammoniakausscheidung. Aus diesem Grunde wird beim Menschen der Ammoniakgehalt des Harnes vermehrt unter solchen Umständen und bei solchen Krankheiten, in welchen durch gesteigerten Eiweißumsatz eine vermehrte Säurebildung stattfindet. Dies ist z. B. bei Sauerstoffmangel, im anhaltenden Fieber und bei Diabetes der Fall. In dieser letzteren Krankheit kommt aber besonders in Betracht, daß bei ihr organische Säuren, β -Oxybuttersäure und Azetessigsäure entstehen, welche an Ammoniak gebunden in den Harn übergehen.

Aus dem der Leber mit dem Blute zugeführten Ammoniak wird, wie man allgemein annimmt, in diesem Organe Harnstoff gebildet, und man könnte deshalb erwarten, daß bei gewissen Leberkrankheiten oder bei Insuffizienz der Leberfunktion eine verminderte Harnstoffbildung mit vermehrter Ammoniakausscheidung vorkommen würde. Diese Verhältnisse sind schon oben (S. 540) erwähnt worden und sie können verschiedener Art sein. So können in gewissen Leberkrankheiten, wie z. B. bei interstitieller Hepatitis, die vermehrte Ammoniakausscheidung mit einer Insuffizienz der Harnstoffbildung verbunden sein, während in anderen Fällen, wie z. B. bei der Phosphorvergiftung, die starke Ammoniakausscheidung unzweifelhaft auch durch eine starke Säurebildung bedingt ist.

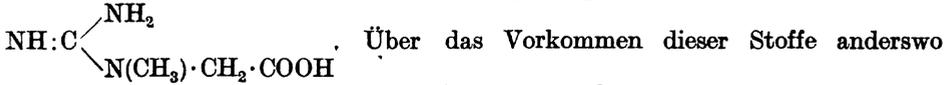
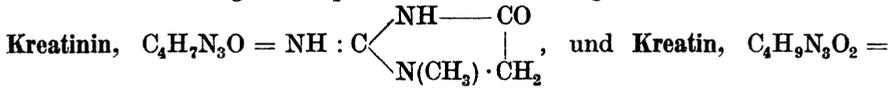
In naher Beziehung zu dem nun Gesagten steht die Frage, ob sämtliches unter normalen Verhältnissen im Harn vorkommende Ammoniak als Neutralisationsammoniak anzusehen sei. Wenn dem so wäre, würde man wahrscheinlich durch Zufuhr von größeren Mengen Alkalien das Ammoniak aus dem Harn zum Verschwinden bringen können. In den Versuchen von STADELMANN und BECKMANN gelang dies nicht; in neueren Versuchen von JANNEY¹ gelang es jedoch durch Zufuhr von großen Mengen von Natriumzitrat, welches im Körper zu Karbonat verbrennt, die Ammoniakausscheidung bis auf sehr geringfügige Mengen herabzudrücken. Die von R. LOEB² und Mitarbeitern konstatierte Beobachtung von NASH und BENEDICT³, daß das Nierenvenenblut etwas reicher an Ammoniak als das Arterienblut sein soll, macht es wahrscheinlich, daß die Niere selbst ein Organ der Ammoniakbildung ist.

Die neueren Methoden zur Bestimmung des Ammoniaks gehen alle darauf hinaus, das Ammoniak nach Zusatz von Kalk, Magnesia oder Alkalikarbonat bei niedriger Temperatur entweder mit Hilfe des Vakuums abzudestillieren oder mit einem Luftstrom auszutreiben und in eine titrierte Säure aufzufangen.

Nach der Methode von KRÜGER, REICH und SCHITTENHELM⁴ werden 25 bis 50 ccm Harn im Destillationskolben mit ca. 10 g Chlornatrium und 1 g Natriumkarbonat versetzt und bei Gegenwart von Alkohol, um das Schäumen zu verhindern, bei + 43° C und einem Drucke von 30–40 mm Hg mit Hilfe der Luftpumpe destilliert. Das Ammoniak wird in eine mit $\frac{n}{10}$ -Säure beschickte PÉLIGOTSCHE Röhre, die mit Eiswasser abgekühlt wird, eingeleitet und zuletzt unter Anwendung von Rosolsäure titriert. Bezüglich der näheren Angaben wird auf die Originalabhandlungen hingewiesen. Man kann auch statt Alkalikarbonat eine halbnormale Lösung von Bariumhydroxyd in Methylalkohol verwenden. Nach der Methode von FOLIN⁵ versetzt man 25–50 ccm Harn in einer Waschflasche mit 1–2 g Soda und 3–16 g Chlornatrium und etwas Petroleum, um das Schäumen zu verhindern, und leitet dann einen Luftstrom durch, welcher darauf zwei andere Waschflaschen mit $\frac{n}{10}$ -Säure passiert.

¹ N. JANNEY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 76, wo man auch die Literatur findet. ² Journ. of biol. Chem. 60. ³ Ebenda 48. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 39; siehe ferner SHAFER, Amer. Journ. of Physiol. 8 (Literatur). ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 37 und Journ. of biol. Chem. 8; A. STEEL ebenda 8.

Man kann auch (MALFATTI u. a.) das Ammoniak durch Formoltitrierung bestimmen. Die Methode basiert darauf, daß ein Ammoniumsalz mit Formaldehyd Hexamethyltetramin und freie Säure nach dem Schema $4\text{NH}_4\text{Cl} + 6\text{HCOH} = \text{N}_4(\text{CH}_2)_6 + 6\text{H}_2\text{O} + 4\text{HCl}$ gibt. Die Säure wird nach dem Formolzusatz alkalimetrisch bestimmt. Die Formoltitrierung ist besonders von Bedeutung bei der quantitativen Bestimmung der Aminosäuren im Harn.



Über das Vorkommen dieser Stoffe anderswo als im Harn ist schon in einem früheren Kapitel (11) berichtet worden. Das Kreatinin ist ein regelmäßiger Bestandteil des Harnes von Menschen und der untersuchten Säugetiere. Das Kreatin, welches im Vogelharn die Stelle des Kreatinins vertritt, kommt dagegen nur unter mehr besonderen Verhältnissen im Menschenharn vor.

Die Menge des Kreatinins im Menschenharn ist allerdings bei verschiedenen Individuen eine etwas verschiedene, kann aber für Erwachsene und 24 Stunden bei Männern zu 1,5–2 und für Frauen zu 0,8–1 g angeschlagen werden. Die Menge ist nach FOLIN¹ bei fleischfreier Diät eine zwar für verschiedene Individuen etwas wechselnde, für dieselbe Person aber konstante Quantität, deren Tagesmenge er nie unter 1 g, oft aber zwischen 1,3–1,7 g fand. Säuglinge sondern ebenfalls Kreatinin, wenn auch nur in geringer Menge, aus. Die Menge des Kreatininstickstoffes, in Prozenten von dem Gesamtstickstoff, schwankt unter verschiedenen Verhältnissen, beträgt aber nach den Bestimmungen mehrerer Forscher etwa 2,5–6,9%.

PH. A. SHAFFER² hat den Begriff Kreatininkoeffizient eingeführt, womit er die Menge des Kreatinins (bzw. Kreatininstickstoffes) in Milligramm, die pro Kg. Körpergewicht und Tag ausgeschieden wird, bezeichnet. Dieser Koeffizient (für Kreatinin) soll für erwachsene Männer zwischen 18 und 32 und für Frauen zwischen 9–26 sich bewegen.

Betreffend den Ursprung des Kreatinins war man lange der Ansicht, daß das Harnkreatinin aus dem Kreatin der Muskeln und anderer Organe entsteht. Über diese Frage ist man aber leider nicht einig. FOLIN fand in seinen Untersuchungen, daß von dem eingenommenen Kreatinin etwa 80% wieder ausgeschieden werden können, während das eingenommene Kreatin dagegen nicht als Kreatinin in den Harn übergeht, sondern zum Teil im Körper zurückgehalten und zum Teil als solches ausgeschieden wird. Ein intravitaler Übergang von Kreatin in Kreatinin wird ebenfalls von v. KLERCKER, MELLANBY und LEFMANN geleugnet, während er dagegen von anderen, wie von GOTTLIEB und STANGASSINGER, v. HOOGENHUYZE und VERPLOEGH angenommen wird. AM. HAHN und L. SCHÄFER³ fanden in Versuchen an Mensch und Kaninchen keine vermehrte Kreatininausscheidung nach Einführung von Kreatin per os oder subkutan. Sie sind aber der Ansicht, daß von dem Muskelkreatin täglich eine kleine Menge (etwa 1,5%) durch die H-Ionenkonzentration in den Muskeln in Kreatinin übergeführt wird. Die Untersuchungen von PEKELHARING und v. HOOGENHUYZE über das Verhalten des bei Kaninchen und Hunden parenteral eingeführten Kreatins sprechen auch dafür, daß ein Teil des Kreatins bei diesen Tieren in Kreatinin umgesetzt wird. MYERS und FINE und in neuerer Zeit ST. BENEDICT und E. OSTERBERG⁴ haben auch eine etwas vermehrte Kreatininausscheidung

¹ Amer. Journ. of Physiol. 13. ² Ebenda 23. ³ Zeitschr. f. Biol. 80. ⁴ Journ. of biol. Chem. 56; die übrigen zitierten Arbeiten findet man in der sehr vollständigen Literaturübersicht bei A. HUNTER: The Physiology of Creatine and Creatinine, Physiological Reviews Vol. 2 (1922).

nach Einführung von Kreatin beobachtet, die aber selbst nach großen Gaben recht gering sein kann. Einen teilweisen Übergang von Kreatin in Kreatinin kann man also kaum bezweifeln und derselben Ansicht ist auch ANDR. HUNTER¹.

Die Angaben über das Verhalten der Kreatininausscheidung zu der Arbeit sind sehr streitig. Nach VAN HOOGENHUYZE und VERPLOEGH, welche nach einer mehr zuverlässigen quantitativen Bestimmungsmethode als ihre Vorgänger arbeiteten, verursacht die Muskelarbeit im allgemeinen keine vermehrte Kreatininausscheidung, und eine solche findet beim Menschen unter dem Einflusse der Arbeit erst dann statt, wenn der Körper gezwungen wird, nur auf Kosten der eigenen Gewebe zu leben. Auch andere Forscher konnten keine vermehrte Kreatininausscheidung als Folge der Arbeit konstatieren; dagegen findet eine solche Steigerung, wie PEKELHARING und HARKINK zeigten, als Folge des Muskeltonus statt; vgl. Kapitel 11, S. 464.

Über das Verhalten des Kreatinins in Krankheiten weiß man nur wenig, und die Angaben hierüber sind auch strittig. Bei Anämie und Kachexie soll die Kreatininausscheidung herabgesetzt und bei gesteigertem Stoffwechsel gesteigert sein. Daß das letztere wenigstens beim Fieber der Fall ist, scheint aus mehreren übereinstimmenden Beobachtungen hervorzugehen. Bei Leberkrankheiten kann eine verminderte Kreatininausscheidung vorkommen.

Das Kreatin kommt besonders im Vogelharn und angeblich im Harn nicht nur von Säuglingen, sondern auch von etwas älteren Kindern vor (ROSE, FOLIN und DENIS). Ebenso hat man es gefunden im Harn von Schwangeren (KRAUSE und CRAMER), aber sonst nur im Hunger, bei Diabetes, Leberkrankheiten, Fieber und in Krankheiten mit Einschmelzen des Körpereisweißes, namentlich des Muskeleiweißes. Zwischen Kreatin- und Kreatininausscheidung besteht übrigens, wie es scheint wenigstens für gewisse Fälle, das Verhalten, daß mit abnehmender Menge des ausgeschiedenen Kreatinins die Menge des Kreatins im Harn zunimmt (LEVENE und KRISTELLER)². So hat man im Hunger gleichzeitig mit einer vermehrten Ausscheidung des Kreatins eine Abnahme der Kreatininmenge beobachtet (v. HOOGENHUYZE und VERPLOEGH, CATHCART, BENEDICT und MYERS), und in Fällen von Leberkarzinom hat man neben einer Abnahme des Kreatinins viel Kreatin im Harn gefunden (HOOGENHUYZE und VERPLOEGH, MELLANBY)³. Die Rolle der Leber in dem Kreatin-Kreatininstoffwechsel ist jedoch noch nicht klargelegt.

Das Auftreten von Kreatin im Harn scheint in naher Beziehung zu dem Kohlehydratstoffwechsel und dem Auftreten von Azidosis zu stehen. Die Untersuchungen über diesen Gegenstand, die besonders von amerikanischen Forschern⁴ ausgeführt worden sind, haben allerdings noch nicht zu endgültigen Resultaten geführt; aber es ist unzweifelhaft, daß unter gewissen Verhältnissen, wie im Hunger, bei Mangel an Kohlehydraten und bei säurebildender Nahrung (beim Kaninchen) eine Azidosis von Kreatinurie begleitet sein kann, die nach Zufuhr von Alkali aufhört. Auf der anderen Seite ist es auch sicher, daß eine Kreatinurie ohne Azidosis bei gestörtem Kohlehydratstoffwechsel, wie bei der nach Hydrazinvergiftung auftretenden Hypoglykämie, vorkommen kann. Beim Phlorrhizindiabetes mit Azidosis verschwindet das Kreatin jedoch nicht aus

¹ L. c., *Physiological Reviews*, Vol. 2 (1922). ² ROSE, *Journ. of biol. Chem.* 10; FOLIN und DENIS ebenda 11; KRAUSE und CRAMER, *Journ. of Physiol.* 40 (*Proc. physiol. Soc.* Juli 1910 LXI.); LEVENE und KRISTELLER ebenda 24. ³ HOOGENHUYZE und VERPLOEGH, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 57; CATHCART, *Bioch. Zeitschr.* 6; BENEDICT und MYERS, *Amer. Journ. of Physiol.* 18; J. MELLANBY, *Journ. of Physiol.* 36. ⁴ Vgl. die Arbeiten von UNDERHILL und Mitarbeitern, *Journ. of biol. Chem.* 27; W. C. ROSE und Mitarbeitern ebenda 10 u. 26; ÖSTERBERG und WOLF, *Bioch. Zeitschr.* 35; WOLF, *Journ. of biol. Chem.* 10; A. STENBOCK und E. G. GROSS ebenda 36; W. MAC ADAM, *Bioch. Journ.* 9.

dem Harn, wenn die Azidosis durch Alkali aufgehoben wird, und die Verhältnisse sind also noch nicht ganz vollständig aufgeklärt.

Als Muttersubstanz der beiden Stoffe hat man, wie im Kapitel II erwähnt wurde, in letzter Hand das Eiweiß und die Guanidingruppen desselben anzusehen. Wenn aber das Kreatinin (Kreatin) von dem Eiweiße stammt, so muß man jedoch, wie es scheint, zwischen Nahrungseiweiß und Körpereiwweiß unterscheiden. Die Menge des Kreatinins ist nämlich zwar insofern von der Nahrung abhängig, als sie von Fleischkost vermehrt wird, was nach HUNTER von der spezifisch dynamischen Wirkung herrühren könnte, aber sonst ist sie, wie FOLIN gefunden und auch andere in der Hauptsache bestätigt haben, von der Nahrung ziemlich unabhängig. Seine Ausscheidung geht also nicht der des Harnstoffes und des Gesamtstickstoffes parallel und ist dementsprechend im allgemeinen nicht wesentlich größer bei eiweißreicher als bei eiweißarmer Nahrung. Dagegen ist ihre Größe, wie andere Verhältnisse zeigen, abhängig von der Intensität des Stoffwechsels in den Zellen, namentlich des Muskelgewebes, und das Kreatinin ist nach FOLIN ein Produkt des endogenen Eiweißstoffwechsels. Über die Einwirkung einer proteinreichen, kreatinfreien Nahrung auf die Kreatinausscheidung sind die Angaben etwas strittig¹.

Eigenschaften und Reaktionen. Das Kreatinin kristallisiert aus heiß gesättigter Lösung wasserfrei in stark glänzenden farblosen monoklinoedrischen Prismen und aus kalt gesättigter Lösung in Tafeln oder Prismen, die zwei Moleküle Kristallwasser enthalten. Es löst sich in etwa 11 Teilen kalten Wassers, leichter in warmem. In kaltem Alkohol ist es schwer löslich, in warmem Alkohol löst es sich leichter. In Äther ist es fast ganz unlöslich. In alkalischer Lösung wird das Kreatinin, besonders leicht in der Wärme, in Kreatin übergeführt.

Mit Chlorwasserstoffsäure gibt das Kreatinin eine leichtlösliche, kristallisierende Verbindung. Mit Mineralsäure angesäuerte Kreatininlösungen geben mit Phosphormolybdän- oder Phosphorwolframsäure kristallinische Niederschläge, welche selbst bei starker Verdünnung (1:10000) auftreten (KERNER, HOFMEISTER)². Von Merkurinitratlösung wird das Kreatinin wie der Harnstoff gefällt. Quecksilberchlorid fällt es ebenfalls. Unter den Verbindungen des Kreatinins ist diejenige mit Chlorzink, das Kreatininchlorzink, $(C_4H_7N_3O)_2ZnCl_2$, besonders zu erwähnen. Diese Verbindung erhält man, wenn man eine genügend konzentrierte Lösung von Kreatinin in Alkohol mit einer konzentrierten, möglichst schwach sauren Lösung von Chlorzink versetzt. Freie Mineralsäure, welche die Verbindung löst, darf nicht zugegen sein; ist dies der Fall, so setzt man Natriumazetat zu. Die Verbindung, welche in Wasser schwerlöslich ist, kann durch Umkristallisieren rein erhalten werden und eignet sich dann gut zur Darstellung von Standardkreatininlösungen für die kolorimetrische Bestimmung (s. unten).

Das Kreatinin wirkt reduzierend. Quecksilberoxyd wird zu metallischem Quecksilber reduziert, und es entstehen dabei Oxalsäure und Methylguanidin (Methyluramin). Das Kreatinin reduziert auch Kupferoxydhydrat in alkalischer Lösung zu einer farblosen, löslichen Verbindung, und erst bei anhaltendem Kochen mit überschüssigem Kupfersalz soll freies Oxydul entstehen. Das Kreatinin stört also die TROMMERSche Zuckerprobe, teils weil es reduzierend wirkt, und teils weil es das Kupferoxydul in Lösung halten kann. Die Verbindung mit Kupferoxydul ist in gesättigter Sodalösung nicht löslich, und wenn man in einer kalt gesättigten Sodalösung ein wenig Kreatinin löst und darauf einige Tropfen FEHLINGScher Lösung zusetzt, scheidet sich deshalb nach dem Erwärmen auf 50–60° C beim Erkalten die weiße Verbindung flockig aus (Reaktion von

¹ Vgl. W. DENIS und Mitarbeiter, Journ. of biol. Chem. 30 u. 37; W. C. ROSE und Mitarbeiter ebenda 34. ² KERNER, PFLÜGERS Arch. 2; HOFMEISTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 5.

MASCHKE)¹. Eine alkalische Wismutlösung (vgl. die Zuckerproben weiter unten) wird dagegen von dem Kreatinin nicht reduziert.

Eine wässrige Lösung des Kreatinins wird von Pikrinsäure gefällt. Der Niederschlag besteht, nach dem Umkristallisieren aus heißem Wasser, aus dünnen, seideglänzenden hellgelben Nadeln (JAFFÉ). Setzt man zu dem Harn Pikrinsäure (für je 100 ccm Harn 20 ccm einer 5⁰/₀igen Lösung von Pikrinsäure in Alkohol), so fällt das Kreatinin als ein Doppelpikrat von Kreatinin und Kalium aus (JAFFÉ). Versetzt man eine Kreatininlösung (oder auch Harn) mit etwas wässriger Pikrinsäurelösung und verdünnter Natronlauge, so tritt sogleich schon bei Zimmertemperatur eine, mehrere Stunden anhaltende rote Färbung auf, welche durch Säurezusatz in Gelb übergeht (Reaktion von JAFFÉ)². Azeton gibt unter ähnlichen Umständen eine mehr rotgelbe Farbe. Traubenzucker gibt mit dem Reagenz erst in der Wärme eine rote Färbung. Setzt man einer verdünnten Kreatininlösung (oder auch dem Harn) einige Tropfen einer frisch bereiteten, stark verdünnten Nitroprussidnatriumlösung (spez. Gewicht 1,003) und dann einige Tropfen Natronlauge zu, so wird die Flüssigkeit rubinrot, aber binnen kurzem wieder gelb (Reaktion von WEYL)³. Versetzt man die gelb gewordene Lösung mit überschüssiger Essigsäure und erhitzt, so färbt sie sich erst grünlich und dann blau (SALKOWSKI)⁴. Zuletzt entsteht ein Niederschlag von Berlinerblau.

Eine, der nun beschriebenen ähnelnde Reaktion, welche, wenn nicht ausschließlich (ARNOLD) jedenfalls besonders nach Einnahme von Eiweißnahrung oder Fleischsuppe auftritt und welche von einem noch unbekanntem Stoffe, der nach H. YANAGAWA schwefelhaltig und wahrscheinlich eine Thioamidverbindung ist, herrühren soll, ist die ARNOLDSche Reaktion⁵. Man versetzt 10–20 ccm Harn mit einem Tropfen einer 4⁰/₀igen Nitroprussidnatriumlösung und darauf mit 5–10 ccm einer 5⁰/₀igen Natron- oder Kalilauge. Es tritt zuerst ein kräftiges und reines Violett, mit einem Absorptionsstreifen zwischen D und E auf, welches dann in Purpurrot und darauf durch Braunrot in Gelb übergeht. Auf Zusatz von Essigsäure geht die violette resp. purpurrote Farbe in Blau über, welches bald verblaßt und zuletzt in Bläßgelb übergeht. Von der Kreatininreaktion unterscheidet sie sich durch Farbe und Absorptionsband, wie auch dadurch, daß die erstere für ihr Zustandekommen mehr Nitroprussidnatrium erfordert.

Das Prinzip der Darstellung des Kreatinins ist nach FOLIN folgendes. Das Kreatinin wird zuerst mit Pikrinsäure als das Doppelpikrat von Kreatinin und Kalium nach JAFFÉ ausgefällt und dann der Niederschlag noch feucht mit KHCO₃ und Wasser zerlegt. Die Lösung, welche das Kreatinin neben Kaliumkarbonat und kleinen Mengen Verunreinigungen enthält, wird mit Eisessig angesäuert und mit alkoholischer Zinkchloridlösung gefällt. Die Zinkchloridverbindung wird in heißem Wasser mit Bleihydroxyd zerlegt und das Blei aus dem Filtrate mit Schwefelwasserstoff entfernt. Die Lösung enthält ein Gemenge von Kreatinin und Kreatin, welches letzteres durch hinreichend langdauerndes Erwärmen mit verdünnter Schwefelsäure in Kreatinin übergeführt werden kann. Nach genauer Neutralisation mit Barythydratlösung wird zur Kristallisation konzentriert. Man kann auch nach FOLIN die beiden Stoffe mit Alkohol trennen.

Die quantitative Bestimmung geschieht wohl nunmehr allgemein nach dem von FOLIN angegebenen Prinzip.

Die Methode von FOLIN⁶ ist ein kolorimetrisches Verfahren, welches auf der JAFFÉschen Pikrinsäurereaktion basiert. 10 ccm Harn werden in einen Meßkolben von 500 ccm Raumumfang abgemessen und mit 15 ccm 1,2⁰/₀iger Pikrinsäurelösung und 5 ccm 10⁰/₀iger Natronlauge versetzt. Nach Umschütteln und ruhigem Stehen während 5 Minuten wird mit Wasser bis zu 500 ccm aufgefüllt und gemischt. Diese Lösung wird nun im DUBOSCQschen Kolorimeter mit einer $\frac{1}{2}$ Normallösung von Kaliumbichromat (24,54 g in 1 l) verglichen. Die letztgenannte Lösung hat in einer Dicke von 8 mm genau dieselbe Intensität der Farbe, wie eine 8,1 mm dicke Schicht

¹ Zeitschr. f. anal. Chem. 17. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 10. ³ Ber. d. deutsch. chem. Gesellschaft 11. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 4. ⁵ V. ARNOLD ebenda 49 u. 83 und H. YANAGAWA, Bioch. Zeitschr. 61. ⁶ Zeitschr. f. physiol. Chem. 41 und Journ. of biol. Chem. 17.

einer Lösung von 10 mg Kreatinin, welche nach Zusatz von 15 ccm Pikrinsäurelösung und 5 ccm Natronlauge bis auf 500 ccm verdünnt worden ist. Die Berechnung ist einfach. Wenn z. B. in einem Falle die Harnprobe in einer 7,2 mm dicken Schicht dieselbe Farbe wie die Chromatlösung in einer 8 mm dicken Schicht gibt, ist der Kreatiningehalt in 10 ccm Harn = $\frac{8,1}{7,2} \times 10$ oder 11,25 mg. Diese Methode ist

von vielen anderen geprüft worden und hat als zuverlässig sich bewährt. Wenn Azeton und Azetessigsäure vorhanden sind, müssen sie zuerst durch Destillation nach Zusatz von Essigsäure oder Phosphorsäure aus dem Harne entfernt werden. Statt einer Bichromatlösung hat FOLIN¹ später eine haltbare Standardlösung von 1,6106 g Kreatininzinkchlorid in 1 l Wasser (= 1 mg Kreatinin in 1 ccm) empfohlen. Diese Lösung mit Pikrinsäure und Alkali wird als Vergleichsflüssigkeit namentlich bei der Mikrobestimmung nach FOLIN verwendet.

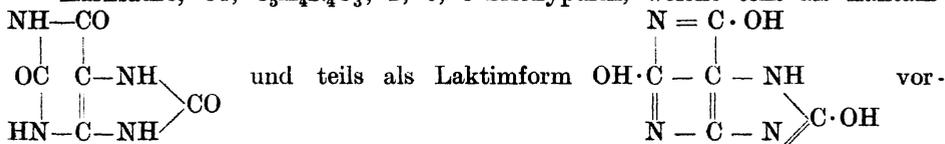
Die kolorimetrische Methode dient auch zur Bestimmung des Kreatins, welches zu dem Ende durch Erwärmen mit verdünnter Mineralsäure erst in Kreatinin übergeführt wird. Die Kreatinmenge ergibt sich als Differenz zwischen den vor und nach der Säurebehandlung erhaltenen Kreatininwerten. Nähere Vorschriften findet man in den Arbeiten von FOLIN, v. HOOGENHUYZE und VERPLOEGH, GOTTLIEB und STANGASSINGER (siehe auch Kapitel 11).

Xanthokreatinin, $C_5H_{10}N_4O$. Diesen, zuerst von GAUTIER aus Fleischextrakt dargestellten Stoff hat MONARI im Hundeharn nach Injektion von Kreatinin in die Leibeshöhle und ebenso im Harne von Menschen nach mehrere Stunden anhaltenden, anstrengenden Märschen gefunden. Nach COLASANTI kommt es in verhältnismäßig reichlicher Menge im Löwenharn vor. STADTHAGEN² hält das aus Menschenharn nach Muskelanstrengung isolierte Xanthokreatinin für unreines Kreatinin.

Das Xanthokreatinin stellt schwefelgelbe, cholesterinähnliche, dünne Blättchen von bitterem Geschmack dar. Es löst sich in kaltem Wasser und in Alkohol, liefert eine kristallisierende Verbindung mit Salzsäure und gibt Doppelverbindungen mit Gold- und Platinchlorid. Mit Chlorzink gibt es eine in feinen Nadeln kristallisierende Verbindung. Es wirkt giftig.

Methylguanidin ist nach ACHELIS, KUTSCHER und LOHMANN ein in kleiner Menge vorkommender, regelmäßiger Bestandteil des Harnes von Mensch, Pferd und Hund. Von ENGELAND³ wurde es neben Dimethylguanidin im Harne gefunden.

Harnsäure, Ür , $C_5H_4N_4O_3$; 2, 6, 8-Trioxypurin, welche teils als Laktam-



kommen kann⁴, ist in verschiedener Weise synthetisch dargestellt worden. Unter diesen Synthesen sind in biologischer Hinsicht von besonderem Interesse die beiden von J. HORBACZEWSKI⁵ ausgeführten, nämlich einerseits durch Zusammenschmelzen von Harnstoff und Glykokoll und andererseits durch Erhitzen von Trichlormilchsäureamid mit überschüssigem Harnstoff. Die Richtigkeit der erstgenannten Synthese ist indessen von R. BEHREND⁶ in Zweifel gezogen worden.

In naher Beziehung zu der erstgenannten Synthese steht die Zersetzung der Harnsäure in Glykokoll, Kohlensäure und Ammoniak beim Erhitzen mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure im zugeschmolzenen Rohre auf 170° C, wie auch die Zersetzung bei starkem Erhitzen der Harnsäure allein unter Bildung von Harnstoff, Zyanwasserstoff, Zyanursäure und Ammoniak. Bei Einwirkung oxydierender Agenzien findet eine Spaltung und Oxydation statt, und es entstehen dabei entweder Mono- oder Diureide. Bei der Oxydation mit

¹ I. c. Journ. biol. Chem. 17. ² GAUTIER, Bull. de l'acad. d. med. (2) 15 und Bull. soc. chim. (2) 48; MONARI, MALYS Jahresb. 17; COLASANTI, Arch. ital. de Biol. 15, Fasc. 3; STADTHAGEN, Zeitschr. f. klin. Med. 15. ³ ACHELIS, Zentralbl. f. Physiol. 20, 455 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 50; KUTSCHER und LOHMANN ebenda 49; R. ENGELAND ebenda 57. ⁴ EMIL FISCHER, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 32. ⁵ Monatsh. f. Chem. 6 u. 8. ⁶ Annal. d. Chem. 441.

Bleiperoxyd entstehen Kohlensäure, Oxalsäure, Harnstoff und Allantoin, welches letzteres Glyoxyldiureid ist (vgl. unten). Bei der Oxydation mit Salpetersäure entstehen zunächst in der Kälte Harnstoff und ein Monoureid, der Mesoxalylharnstoff oder das Alloxan: $C_5H_4N_4O_3 + O + H_2O = C_4H_2N_2O_4 + (NH_2)_2CO$. Beim Erwärmen mit Salpetersäure liefert das Alloxan Kohlensäure und Oxalylharnstoff oder Parabansäure, $C_3H_2N_2O_3$. Durch Aufnahme von Wasser geht die Parabansäure in die in dem Harn spurenweise vorkommende Oxalursäure, $C_3H_4N_2O_4$, über, welche ihrerseits leicht in Oxalsäure und Harnstoff sich spaltet. In alkalischer Lösung kann durch Oxydation der Harnsäure, am besten unter Anwendung von $KMnO_4$ (BILTZ und Mitarbeiter), Uroxansäure, $C_5H_8N_4O_6$, Oxonsäure, $C_4H_3N_3O_4$, und Allantoin entstehen¹. Bei Oxydation von Harnsäure mit Hydroperoxyd in alkalischer Lösung erhielten SCHITTENHEIM und WIENER² neben anderen Produkten Harnstoff mit Carbonyldiharnstoff als Zwischenstufe. Die Harnsäure kann auch, wie zuerst von F. und L. SESTINI sowie von GERARD gezeigt wurde, einer bakteriellen Gärung unter Harnstoffbildung unterliegen. Nach ULPANI und CINGOLANI³ soll die Harnsäure hierbei quantitativ in Harnstoff und Kohlensäure nach der Gleichung: $C_5H_4N_4O_3 + 2H_2O + 3O = 3CO_2 + 2CO(NH_2)_2$ zerfallen.

Die Harnsäure kommt am reichlichsten in dem Harn der Vögel und der beschuppten Amphibien vor, bei welchen Tieren die Hauptmasse des Stickstoffes in dieser Form im Harn erscheint. Im Harn der fleischfressenden Säugetiere kommt die Harnsäure häufig vor, fehlt aber bisweilen fast vollständig. Im Harn der Pflanzenfresser kommt sie regelmäßig, obwohl nur spurenweise, in dem Harn des Menschen dagegen in größerer, aber jedenfalls nur geringer und schwankender Menge vor. Die Harnsäure ist auch spurenweise in mehreren Organen, Geweben und Flüssigkeiten, wie Milz, Lungen, Herz, Pankreas, Leber (besonders bei Vögeln), Gehirn, Transsudaten und Milch gefunden worden. Im Blute des Menschen kommt sie in größerer Menge (2—4 mg in 100 ccm) als bei Fleischfressern und auch anderen Säugetieren vor. Das Blut der Vögel ist unter normalen Verhältnissen bedeutend reicher an Harnsäure (4—8 mg in 100 ccm) als das Menschenblut. Unter pathologischen Umständen hat man sie im Blute von Menschen besonders bei Pneumonie, Nephritis, Leukämie und bei der Gicht in vermehrter Menge gefunden. Harnsäure kommt übrigens in reichlicher Menge in Gichtknoten, gewissen Harnkonkrementen und im Guano vor. Im Harn der Insekten und einiger Schnecken, wie auch in den Flügeln einiger Schmetterlinge, deren weiße Farbe sie bedingt, ist sie auch nachgewiesen worden.

Die Menge der mit dem Harn ausgeschiedenen Harnsäure ist beim Menschen bedeutenden Schwankungen unterworfen, beträgt aber bei gemischter Kost im Mittel 0,7 g pro 24 Stunden. Das Verhältnis der Harnsäure zum Harnstoff bei gemischter Kost schwankt ebenfalls sehr bedeutend, wird aber gewöhnlich als Mittel gleich 1:50 bis 1:70 gesetzt. Bei Neugeborenen und in den ersten Lebenstagen ist die Harnsäureausscheidung relativ reichlicher, und die Relation Harnsäure : Harnstoff hat man gleich 1:6,42 bis 17,1 gefunden. Im Verhältnis zu dem Gesamtstickstoff ist die Menge des Harnsäurestickstoffes bei Erwachsenen etwa 1—2%.

Während man längere Zeit der Eiweißnahrung eine die Harnsäureausscheidung steigernde Wirkung zuschrieb, ist es später durch zahlreiche Untersuchungen

¹ Vgl. SUNDWIK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 20 u. 41; BEHREND, Annal. d. Chem. u. Pharm. 333; H. BILTZ mit F. MAX und R. ROBL, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 53. In einer Mehrzahl von Arbeiten (Annal. d. Chem. 413 u. 423) haben BILTZ und Mitarbeiter umfassende Untersuchungen über di- oder trimethylierte Harnsäure, Pseudoharnsäure und deren Methylierung, Isoxanthine, Alloxansäurederivate u. a. mitgeteilt. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 62. ³ Vgl. Chem. Zentralbl. 1903, 2, wo auch die anderen Forscher zitiert sind, und Zentralbl. f. Physiol. 19.

festgestellt worden, daß eine eiweißreiche Nahrung hauptsächlich in dem Maße, wie sie Nukleine oder Purinkörper enthält, die Harnsäureausscheidung erhöht. Hierdurch erklärt sich auch die recht allgemeine Angabe, daß die Menge der ausgeschiedenen Harnsäure bei vegetabilischer Nahrung kleiner als bei Fleischnahrung ist.

Ganz ohne Einfluß auf die Harnsäureausscheidung ist jedoch auch die purinfreie, eiweißreiche Nahrung nicht, indem nämlich bei purinfreier Kost die Menge der ausgeschiedenen Harnsäure etwas größer als im Hunger ist und durch Eiweißzufuhr gesteigert werden kann. Die Wirkung des Nahrungseiweißes ist jedoch hierbei wahrscheinlich eine mehr indirekte, darin bestehend, daß entweder das Eiweiß die Arbeit der Verdauungsdrüsen und den Stoffwechsel in ihren Zellen steigert oder auch durch die gebildeten Aminosäuren anregend auf den Gesamtstoffwechsel wirkt, und damit die endogene Harnsäurebildung (siehe unten) etwas steigert¹. Die Wirkung von Arbeit und Ruhe kann unter verschiedenen Verhältnissen etwas verschiedenartig sich gestalten; nach den übereinstimmenden Angaben von SIVÉN und LEATHES² scheint aber die Ausscheidung in der Nacht geringer als in den Vormittagsstunden zu sein.

Über den Einfluß von anderen Umständen wie auch von verschiedenen Stoffen auf die Harnsäureausscheidung sind die Angaben ziemlich widersprechend, was teils daher rührt, daß die älteren Untersuchungen nach einer ungenauen Methode ausgeführt wurden, und teils daher, daß die Größe der Harnsäureausscheidung sehr von individuellen Verschiedenheiten abhängig ist. So gehen z. B. die Angaben über die Wirkung des Wassertrinkens³ und die Wirkung der Alkalien⁴ sehr auseinander. Gewisse Arzneimittel, wie Chinin und Atropin, vermindern, andere dagegen, wie das Pilokarpin und, wie es scheint, auch die Salizylsäure vermehren die Harnsäureausscheidung.

Über das Verhalten der Harnsäureausscheidung in Krankheiten sind die Angaben ebenfalls recht strittig⁵. Sicher ist es jedenfalls, daß sie nach einem reichlichen Zerfalle von kernhaltigen Zellen wie in der Pneumonie nach der Krise und bei der Leukämie vermehrt ist. In der Leukämie ist in den meisten Fällen die Ausscheidung sowohl absolut wie im Verhältnis zu der des Harnstoffes gesteigert, und das Verhältnis zwischen Harnsäure und Harnstoff (Gesamtstickstoff in Harnstoff umgerechnet) kann in der lienalen Leukämie sogar auf 1:9 heraufgehen, während es im normalen Zustande nach den Angaben verschiedener Forscher gleich 1:50—70—100 ist. Auch bezüglich des Verhaltens der Harnsäure in der Gicht differieren die Angaben recht bedeutend. Daß das Blut bei der Gicht verhältnismäßig viel Harnsäure enthalten kann, ist jedoch von mehreren Beobachtern gezeigt worden.

Die Entstehung der Harnsäure im Organismus. Nachdem HORBAKZEWSKI als erster gezeigt hatte, daß aus nukleinreicher Milzpulpa und aus Nukleinen Harnsäure durch Oxydation außerhalb des Organismus entstehen kann, zeigte er ferner, daß auch das Nuklein nach Einverleibung in den Tierkörper eine vermehrte Harnsäureausscheidung bewirkt. Diese Beobachtungen sind dann durch die Arbeiten einer großen Anzahl von Forschern bestätigt und erweitert worden,

¹ Man vgl. hierüber HIRSCHSTEIN, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 57; SMETANKA, PFLÜGERS Arch. 138 u. 149; MAREŠ ebenda 134 u. 149; BRUGSCH und SCHITTENHELM, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 4; SIVÉN, PFLÜGERS Arch. 146; H. B. LEWIS und Mitarbeiter, Journ. of biol. Chem. 36; MENDEL und R. STEHLE ebenda 22; FOLIN und Mitarbeiter ebenda 60. ² SIVÉN, Skand. Arch. f. Physiol. 11; LEATHES, Amer. Journ. of Physiol. 35; vgl. auch KENNAWAY, Journ. of Physiol. 38. ³ Vgl. SCHÖNDORFF, PFLÜGERS Arch. 46, wo man die einschlägige Literatur findet. ⁴ Vgl. CLAR, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1888; HAIG, Journ. of Physiol. 8 und A. HERRMANN, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 43. ⁵ Bezüglich der umfangreichen Literatur über die Harnsäureausscheidung in Krankheiten, namentlich der Gicht, muß auf größere Werke über innere Krankheiten hingewiesen werden.

und es steht nunmehr fest, daß Harnsäure sowohl außerhalb wie innerhalb des Tierkörpers aus Purinbasen entstehen kann, und ferner, daß nukleinreiche Nahrung (wie die Thymusdrüse) die Ausscheidung der Harnsäure erhöht. Es ist allerdings wahr, daß einzelne Forscher sogar nach Einführung von reinen Purinbasen in den Organismus keine wesentliche Vermehrung der Harnsäure oder deren Umsatzprodukte beobachtet haben; aber demgegenüber steht eine große Menge Untersuchungen, welche ganz sicher zeigen, daß sowohl Nukleinsäure wie Purinbasen, in den Tierkörper eingeführt, innerhalb desselben in reichlicher Menge in Harnsäure übergehen¹. Nunmehr betrachtet man auch allgemein die Harnsäurebildung aus den Purinbasen der Nukleinsubstanzen als eine sichergestellte Tatsache.

Den Ursprung der Harnsäure, insofern als es um ihre Entstehung aus Nukleinsäuren sich handelt, hat man bei Menschen und Säugetieren teils in den Nukleinen der zerfallenen Körperzellen und teils in den mit der Nahrung eingeführten Nukleinen oder freien Purinbasen zu suchen. Man kann also mit BURIAN und SCHUR² für die Harnsäure wie für die Harnpurine überhaupt (sämtliche Purinstoffe im Harn, die Harnsäure mit inbegriffen) zwischen einem endogenen und exogenen Ursprunge unterscheiden. Die Menge der endogen entstandenen Harnpurine suchten BURIAN und SCHUR durch eine sonst völlig hinreichende, aber möglichst purinfreie Nahrung beim Menschen festzustellen, und sie fanden, daß dieser Wert für jedes Individuum eine konstante Größe darstellt, während er dagegen für verschiedene Individuen ein wechselnder ist. Zu ähnlichen Schlußfolgerungen führen auch die Beobachtungen von vielen anderen, und man ist nun wohl darüber einig, daß die aus Nukleinen stammende Harnsäure teils einen endogenen und teils einen exogenen Ursprung hat und daß die Menge der endogen gebildeten Harnsäure nur wenig von dem Eiweißgehalte der Nahrung abhängig ist (vgl. oben S. 553).

Die Harnsäurebildung aus dem Nuklein bzw. den Purinbasen scheint wenigstens zu großem Teil enzymatischer Natur zu sein. Nachdem die Fähigkeit gewisser Organe, wie Leber und Milz, die Oxyपुरine bei Gegenwart von Sauerstoff in Harnsäure umzuwandeln, schon von HORBACZEWSKI, SPITZER und WIENER³ gezeigt worden war, haben später namentlich SCHITTENHELM, BURIAN, JONES und Mitarbeiter⁴ durch eingehende Untersuchungen gezeigt, daß hierbei verschiedenartige Enzyme zusammenwirken. Durch die zwei Amidasen (Desamidierungsenzyme) „Adenase“ und „Guanase“ werden hierbei das Adenin und Guanin in Hypoxanthin bzw. Xanthin übergeführt. Das Hypoxanthin wird zu Xanthin oxydiert und aus dem letzteren entsteht durch ein Oxydationsenzym, von BURIAN „Xanthinoxydase“ genannt, die Harnsäure. Bei der Entstehung der letzteren aus den Nukleoproteiden hat man also einen stufenweisen Abbau dieser Stoffe durch verschiedene Enzyme, Proteasen, Nukleasen und Desamidasen vor der schließlichen Oxydation anzunehmen. Die Desamidasen scheinen in den meisten Organen vorhanden zu sein und über ihre Verbreitung liegen zahlreiche Untersuchungen, besonders von JONES und SCHITTENHELM und ihren Mitarbeitern vor. Die Verbreitung ist indessen nicht bei allen Tieren dieselbe, und die Angaben der verschiedenen Forscher hierüber sind leider nicht einstimmig (SCHITTENHELM, JONES und MILLER). Übrigens darf man aus dem Vorkommen derartiger

¹ Da der Umfang dieses Buches eine Wiedergabe der zahlreichen Arbeiten über diesen Gegenstand nicht gestattet, wird hier, insofern nicht besondere Arbeiten zitiert sind, auf die Arbeit von WIENER über die Harnsäure, *Ergebn. d. Physiol.* 1, Abt. 1, 1902, hingewiesen.
² PFLÜGERS Arch. 80, 87, 94. ³ Vgl. Fußnote 1. ⁴ SCHITTENHELM, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 42, 43, 45, 46, 57, 63, 66, mit J. SCHMID ebenda 50 und *Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap.* 4; BURIAN, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 43; JONES und PARTRIDGE ebenda 42; JONES mit WINTERNITZ ebenda 44 u. 60; JONES ebenda 45 u. 65, mit AUSTRIAN ebenda 48, mit MILLER ebenda 61; JONES, *Journ. of biol. Chem.* 9, mit A. ROHDE ebenda 7.

Enzyme und aus den mit Organextrakten ausgeführten Versuchen nur mit gewisser Vorsicht Schlüsse ziehen, denn es scheint, als ob bei der Harnsäurebildung auch andere, noch unbekannte Momente in Betracht kommen. So hat JONES, zum Teil zusammen mit A. ROHDE gezeigt, daß bei Ratten die Organe keine Xanthinoxidase enthalten und daß trotzdem der Harn dieser Tiere Harnsäure enthält. Auf der anderen Seite kommen bei den Affen zwar Desamidasen (und Xanthinoxidase in der Leber) in den Organen vor, aber der Harn enthält keine Harnsäure und nur eine Spure Allantoin (WELLS)¹. Die Möglichkeit einer Harnsäurebildung bei Menschen und Säugetieren auch in anderer Weise als durch eine enzymatische Umsetzung der Purine kann man auch aus mehreren Gründen nicht ganz leugnen.

Bei den Vögeln liegen die Verhältnisse jedenfalls anders als bei Säugetieren. Daß bei Vögeln ebenfalls ein Teil der Harnsäure aus Purinbasen entstehen kann, hat v. MACH² als erster gezeigt. Die Hauptmasse der Harnsäure wird aber bei ihnen anscheinend durch eine Synthese gebildet.

Durch die Zufuhr von Ammoniumsalzen wird die Harnsäurebildung bei Vögeln vermehrt (v. SCHRÖDER), und in derselben Weise wirkt bei ihnen auch der Harnstoff (MEYER und JAFFÉ). Nach Exstirpation der Leber bei Gänsen beobachtete MINKOWSKI eine sehr bedeutende Abnahme der Harnsäureausscheidung, während die Ausscheidung des Ammoniaks in entsprechendem Grade vermehrt war, was für eine Beteiligung des Ammoniaks an der Harnsäurebildung bei Vögeln spricht. MINKOWSKI hat ferner nach der Leberexstirpation auch reichliche Mengen Milchsäure im Harne der Tiere gefunden, und es wird hierdurch wahrscheinlich, daß bei den Vögeln die Harnsäure in der Leber aus Ammoniak und Milchsäure gebildet wird, wenn auch, wie SALASKIN und ZALESKI und LANG gezeigt haben, das nach der Leberexstirpation Primäre eine vermehrte Milchsäurebildung ist, die ihrerseits zu einer vermehrten Ausscheidung von Ammoniak (als Neutralisationsammoniak) führt. Den direkten Beweis für eine Harnsäurebildung aus Ammoniak und Milchsäure in der Vogelleber haben KOWALEWSKY und SALASKIN³ mittelst Durchblutungsversuche an der überlebenden Gänseleber geliefert. Sie beobachteten nämlich eine verhältnismäßig reichliche Harnsäurebildung nach Zufuhr von Ammoniumlaktat und in noch höherem Grade nach Argininzufuhr. Als das Material, aus welchem die Harnsäure durch Synthese in der Leber entstehen kann, bezeichnen sie auch nicht nur das Ammoniumlaktat, sondern auch die Aminosäuren. Daß die letzteren, wie z. B. Leuzin, Glykokoll und Asparaginsäure, die Harnsäureausscheidung bei Vögeln vermehren können, hat schon vor längerer Zeit v. KNIERIEM⁴ gezeigt.

Die Möglichkeit einer Harnsäurebildung mittelst der Milchsäure hat in anderer Weise WIENER⁵ bewiesen, nämlich durch Fütterungsversuche an Vögeln mit Harnstoff und Milchsäure und verschiedenen anderen stickstofffreien Substanzen, Oxy-, Keton- und zweibasischen Säuren der aliphatischen Reihe. Am wirksamsten als Harnsäurebildner erwiesen sich zweibasische Säuren mit einer Kette von 3 Kohlenstoffatomen oder deren Ureide, und WIENER ist daher der Ansicht, daß die wirksamen Substanzen erst in zweibasische Säuren übergeführt werden müssen. Durch Anlagerung eines Harnstoffrestes entsteht dann nach ihm das entsprechende Ureid, aus welchem darauf durch Anlagerung eines zweiten Harnstoffrestes die Harnsäure hervorgeht.

¹ WELLS, Journ. of biol. Chem. 7. ² Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 24. ³ v. SCHRÖDER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 2; MEYER und JAFFÉ, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 10; MINKOWSKI, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 21 u. 31; SALASKIN und ZALESKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 29; LANG ebenda 32; KOWALEWSKY und SALASKIN ebenda 33. ⁴ Zeitschr. f. Biol. 13. ⁵ HOFMEISTERS Beiträge 2; vgl. auch Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 42 und Ergebnisse d. Physiol. 1, Abt. 1, 1902.

Unter den geprüften Substanzen zeigten sich indessen bei Versuchen mit isolierten Organen nur die Tartronsäure und deren Ureid, die Dialursäure, als wirksam, und WIENER nimmt deshalb ferner an, daß die anderen Säuren erst durch Oxydation oder Reduktion in Tartronsäure übergehen müssen. Aus der Milchsäure, $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{COOH}$, entsteht also zuerst Tartronsäure, $\text{COOH} \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{COOH}$. Durch Anlagerung eines Harnstoffrestes

würde dann Dialursäure $\text{CO} \begin{array}{l} \text{NH} - \text{CO} \\ \text{NH} - \text{CO} \end{array} \text{CHOH}$ und aus der letzteren durch Anlagerung noch eines zweiten Harnstoffrestes Harnsäure hervorgehen.

IZAR¹ hat gefunden, daß bei Durchleitung durch die Hundeleber von mit Harnstoff und Dialursäure versetztem Blut, unter Sättigung mit Kohlensäure, reichlich Harnsäure gebildet wird und daß hierbei wahrscheinlich ein Zusammenwirken von einem im Blute vorkommenden Enzym mit einem alkohollöslichen, in Leber und Milz vorkommenden Co-Enzym stattfindet. Er hat außerdem auch weitere Beweise für eine Harnsäurebildung in der Vogelleber aus Harnstoff und Ammoniumkarbonat geliefert.

Inwieweit eine Harnsäuresynthese auch bei Menschen und Säugetieren vorkommt, läßt sich noch nicht sicher sagen. WIENER hat teils Versuche mitgeteilt, welche eine synthetische Harnsäurebildung in der isolierten Säugetierleber wahrscheinlich machen sollen, und teils hat er an Menschen nach Verfütterung von Milchsäure und Dialursäure eine (allerdings nur geringfügige) Steigerung der Harnsäureausscheidung erzielt. Demgegenüber konnte W. PFEIFFER² nach Verfütterung von Malon- und Tartronamid an Affen wie von Tartronsäure und Pseudoharnsäure an Affen und Menschen keine vermehrte Harnsäureausscheidung beobachten, und er findet eine Harnsäuresynthese bei Säugetieren und Menschen sehr zweifelhaft. Auch BURLIAN³ hatte Einwände gegen die Harnsäuresynthese in der Säugetierleber erhoben und diese Frage ist also noch eine offene.

Das Organ der synthetischen Harnsäurebildung bei Vögeln scheint die Leber zu sein; und der Umstand, daß es MINKOWSKI gelungen ist durch Leberextirpation die Harnsäurebildung aufzuheben, spricht dafür, daß die Leber das einzige bei dieser Synthese beteiligte Organ ist. Falls eine Harnsäuresynthese auch bei Menschen und Säugetieren vorkommt, hat man auf Grund der Untersuchungen von WIENER und IZAR die Leber wenigstens als eines der hierbei beteiligten Organe zu betrachten. Als Organ der oxydativen Harnsäurebildung aus Nukleinen und Purinbasen hat man in erster Linie die Leber betrachtet. Daß aber dieses Organ, wenigstens beim Hunde, nicht das einzige oder das wichtigste sein kann, geht mit großer Wahrscheinlichkeit aus den von ABDERHALDEN, LONDON und SCHITTENHELM⁴ an Hunden mit der ECKSchen Fistel ausgeführten Untersuchungen hervor. Sie fanden nämlich, daß nach der so bewirkten teilweisen Ausschaltung der Leber die Umsetzung der verführten Nukleinsäure, die Desamidierung der Purinbasen und die Oxydation derselben zu Harnsäure und Allantoin ungestört verliefen. Es müssen also beim Hunde wahrscheinlich auch andere Organe hier in Betracht kommen. Wie in dieser Hinsicht andere Tiere sich verhalten, ist dem Verf. nicht bekannt.

In den Säugetierorganismus eingeführte Harnsäure wird, wie WÖHLER und FRERICHS⁵ zuerst für den Hund zeigten und mehrere Forscher später auch für andere Tiere gefunden haben, zu mehr oder weniger großem Teil zersetzt oder weiter umgewandelt. Daß hierbei, wie schon WÖHLER und FRERICHS für Hunde und spätere Untersucher auch für Katzen, Kaninchen und einige andere Tiere gezeigt haben, das Allantoin ein wesentliches oder sogar das hauptsächlichste Umwandlungsprodukt ist, wird wohl nunmehr als sichergestellt betrachtet.

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 73; siehe auch ebenda 65. ² HOFMEISTERS Beiträge 10. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 43. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 61. ⁵ WÖHLER und FRERICHS, Annal. d. Chem. u. Pharm. 65; vgl. auch WIENER, Ergebn. d. Physiol. 1, Abt. 1.

Beim Menschen sind die Verhältnisse dagegen andere. Bei ihm kommt wahrscheinlich, wie WIECHOWSKI¹ annimmt, ebenfalls eine Allantoinbildung aus Harnsäure vor; aber sie ist von so geringem Umfange, daß sie ganz belanglos ist, während beim Hunde z. B. etwa 96% des Purinbasenstickstoffes im Harn als Allantoin erscheinen können. Nach den Untersuchungen von FRANK und SCHITTENHELM² soll beim Menschen dagegen die Harnsäure zum Teil in Harnstoff umgewandelt werden.

Dieses ungleiche Verhalten der Harnsäure im Stoffwechsel bei Menschen und Tieren leitet man nunmehr allgemein daher, daß, nach zahlreichen Untersuchungen zu urteilen, bei den Tieren in der Leber und auch in anderen Organen ein urikolytisches Enzym vorkommt, welches die Harnsäure unter Aufnahme von Sauerstoff und Abspaltung von Kohlensäure in Allantoin überführt. Dieses Enzym, welches man teils Urikolase und teils Urikase genannt hat, und dessen Vorkommen in den Organen verschiedener Tiere ein verschiedenes ist, soll in den Organen des Menschen fehlen. Auch bezüglich dieser enzymatischen Umsetzung der Harnsäure müssen jedoch die in Versuchen mit Organextrakten erhaltenen Versuchsergebnisse mit großer Vorsicht beurteilt werden. So soll nach den Angaben von WIECHOWSKI, BATTELLI und STERN und SCHITTENHELM³ beim Hunde die Leber das einzige Organ sein, mit welchem man im Reagenzglas eine ganz sichere Urikolyse nachweisen kann; aber trotzdem findet bei Hunden mit fast ausgeschalteten Lebern (ECKSchen-Fisteln) eine so reichliche Allantoinbildung aus Harnsäure statt, daß nur 10–20% der letzteren dieser Umwandlung entgehen. Nach ANDR. HUNTER, M. GIVENS und C. M. GUION⁴ sollen bei Fleischfressern und Nagern die Urikolyse fast vollständig verlaufen und das Allantoin das Hauptendprodukt sein. Die Huftiere haben eine geringere urikolytische Fähigkeit, während Menschen, anthropoide Affen und Opossum die einzigen Tiere sein sollen, welche Allantoin in geringerer Menge als Harnsäure ausscheiden. Bemerkenswert ist ferner, daß Hunde von Dalmatinerrasse zum Unterschied von anderen Hunden neben Allantoin auch verhältnismäßig viel Harnsäure ausscheiden (BENEDICT, WELLS)⁵.

Aus der Fähigkeit verschiedener Organe, die Harnsäure zu zerstören, folgt, daß die Menge der ausgeschiedenen Harnsäure kein sicheres Maß für die gebildete Säure sein kann. Die Annahme liegt nämlich nahe zur Hand, daß die im Körper gebildete Harnsäure ebenso wie die von außen eingeführte zum Teil zerstört wird. BURIAN und SCHUR⁶ haben sogar einen Faktor, den sog. „Integrativfaktor“, angegeben, mit dem man die in 24 Stunden ausgeschiedene Harnsäuremenge multiplizieren muß, um die Menge der in derselben Zeit gebildeten Harnsäure finden zu können. Solche Berechnungen entbehren jedoch der sicheren Grundlage und sind vorläufig unbrauchbar.

Die Frage von dem Verhalten der Harnsäure im Tierkörper und die Urikolyse ist jedoch noch nicht hinreichend aufgeklärt. P. NIEDERHOFF⁷ hatte beobachtet, daß mit der Nahrung eingeführte Harnsäure den Übergang von etwas Harnsäure in den Harn des Hundes zur Folge hat, was er dahin deutete, daß die Fähigkeit des Hundes Harnsäure zu oxydieren oder zerstören eine recht begrenzte ist. L. ROSENFELD⁸, welcher diese Beobachtung in der Hauptsache bestätigt hat, fand indessen eine gleichzeitige Steigerung der Totalstickstoffausscheidung, welche der Harnsäureausscheidung nicht entsprach. Noch größer fand er den Mangel an Übereinstimmung zwischen der Menge der Harnsäure und des ausgeschiedenen Gesamtstickstoffes in Versuchen mit Injektion von den Natriumsalzen der Guanyl- und Adenylsäure. Die Menge der Harnsäure war nämlich

¹ Bioch. Zeitschr. 25. ² Zeitschr. für physiol. Chem. 63. ³ Die Literatur über Urikolyse findet man zum großen Teil bei WIECHOWSKI und WIENER, HOFMEISTERS Beiträge 9 und bei SCHITTENHELM, Zeitschr. f. physiol. Chem. 63. ⁴ Journ. of biol. Chem. 18. ⁵ Vgl. H. G. WELLS, Journ. of biol. Chem. 35. ⁶ PFLÜGERS Arch. 87. ⁷ Zeitschr. f. physiol. Chem. 137. ⁸ Ebenda 138.

stets kleiner, die des Gesamtstickstoffes dagegen bedeutend größer als die entsprechenden berechneten Mengen. Der Stoffwechsel wurde also in den Versuchen so stark verändert, daß es unmöglich war zu entscheiden, ob die geringe Steigerung der ausgeschiedenen Harnsäuremengen von einer direkten Umwandlung der Purinkörper oder von anderen Verhältnissen herrührte. Diese Beobachtungen sind von Bedeutung für die Beurteilung mehrerer älteren Versuchsergebnisse.

Von einem gewissen Interesse sind auch die von FOLIN, H. BERGLUND und C. DERICK¹ neulich publizierten Untersuchungen über das Verhalten des bei Hunden und anderen Tieren wie auch beim Menschen intravenös injizierten Lithiumrates. Aus diesen Untersuchungen können hier nur einige Hauptresultate angeführt werden.

Bei den untersuchten Tieren (Hunden, Kaninchen, Ziegen und Enten) konnte die Fähigkeit der Nieren, große Mengen Harnsäure aufzunehmen, nachgewiesen werden. Unmittelbar nach einer Injektion von 100 mg des Urates pro kg Körpergewicht nehmen beim Hunde die Nieren so reichliche Mengen Harnsäure auf, daß sie stark schwellen und vergrößert werden, während die anderen Organe keine Harnsäure aufnehmen. Infolge der Ansammlung von Harnsäure in den Nieren wird die Exkretionsfähigkeit der letzteren vorübergehend bis zum Aufhören herabgesetzt. Der von den Nieren nicht aufgenommene Rest der Harnsäure zirkuliert im Blute und wird oxydiert, und ähnlich verhalten sich die nach dem Sinken der Harnsäuremenge im Blute aus den Nieren in das letztere zurück übergehenden Harnsäuremengen. Die Oxydation der Säure soll nicht in Leber, Muskeln und anderen Organen (vielleicht jedoch ein wenig in den Nieren), sondern in dem kreisenden Blute stattfinden und sie soll von einem unbekanntem, von den Geweben stammenden Faktor, der im gelassenen Blute unwirksam ist, vermittelt werden. Diese Zerstörung der Harnsäure geschieht beim Hunde mit solcher Geschwindigkeit, daß in den ersten 10 Minuten etwa 70% von der injizierten Menge und nach 2 Stunden die Gesamtmenge zerstört worden ist.

Bei den Pflanzenfressern (Kaninchen und Ziegen) wurde die Harnsäurezerstörung zu weniger als $\frac{1}{10}$ von der beim Hunde gefunden; und die Verfasser finden es wahrscheinlich, daß diese Tiere nur wenig endogene Harnsäure zerstören. Die Fähigkeit der Nieren, Harnsäure zu absorbieren und die Impermeabilität des lebenden Muskels für diese Säure treten besonders deutlich bei den Enten zutage, indem bei ihnen die Nieren unter normalen Verhältnissen 1, das Blut 0,07 und die Muskeln 0,01—0,02%₀₀ Harnsäure enthalten.

Die 12 Versuche an völlig gesunden Personen zeigten, daß auch beim Menschen eine Zerstörung von intravenös eingeführter Harnsäure stattfindet. Die Versuchsergebnisse waren indessen bei den verschiedenen Personen recht verschieden, indem von der eingeführten Menge (20 mg Urat pro kg Körpergewicht) 10—70, als Mittel 50%, zerstört und 30—90% ausgeschieden wurden. Die Harnsäureoxydation verläuft beim Menschen langsamer als bei Säugetieren im allgemeinen, und in diesem Verhalten wie auch und besonders in der geringeren Exkretionsfähigkeit der Menschennieren sehen die Verfasser die Ursache, warum das Menschenblut so bedeutend reicher an Harnsäure als das Blut der Säugetiere im allgemeinen ist.

Es dürfte äußerst schwer sein, den Wert dieser Untersuchungen richtig beurteilen zu können, denn die intravenöse Injektion von 100 mg Harnsäure pro 1 kg Körpergewicht muß allem Anscheine nach — was auch aus dem Verhalten der Nieren beim Hunde hervorgeht — abnorme Verhältnisse hervorrufen, deren Umfang und Natur man nicht überblicken kann. Es haben auch in der letzten Zeit TH. BRUGSCH mit J. ROTHER² gezeigt, daß die Schlußfolgerungen von FOLIN und Mitarbeitern jedenfalls zum Teil voreilig sind.

¹ Journ. of biol. Chem. 60. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 143.

Ausgehend von ihrer Ansicht, daß die Galle durch ihren Gehalt an Harnsäure für die Ausscheidung dieser Säure von Bedeutung sein kann, was sie zur Unterscheidung zwischen „enterotropischer“ (durch die Galle in den Darm) und „urotropischer“ (durch den Harn ausgeschiedener) Harnsäure veranlaßt hatte¹, stellten BRUGSCH und ROTHER Versuche mit intravenöser Injektion von Lithiumuratlösung an Meerschweinchen an. Sie bestimmten dabei nach einer bestimmten Zeit — 15, 65 und 150 Minuten nach der Injektion — den Gehalt des ganzen Tieres, und zwar des Inhaltes der Gallenblase, der Harnblase, des Magens und Darmes, wie auch den Gehalt des Blutes, der beiden Nieren und des Resttieres an Harnsäure. Sie führten ferner Harnsäurelösung in ein nach beiden Seiten abgebandenes Darmstück hinein und bestimmten die Menge der nach 100 Minuten zurückgebliebenen Harnsäure. Durch diese verschiedenen Versuche konnten sie zeigen, daß allerdings ein Teil der injizierten Harnsäure verschwunden war, aber nicht durch Oxydation im Blute, welches immer ziemlich viel Harnsäure enthielt. Die injizierte Harnsäure ging teils urotrop zu Harn und Nieren, welche letztere besonders reich daran waren, und teils enterotrop zu der Galle und in den Magendarmkanal. Die in den Darm eingeführte Harnsäure verschwand zum allergrößten Teile, was teils von einer Resorption und teils, allem Anscheine nach, von einer Zerstörung im Darmlumen herrührte.

Gegen diese Versuche kann man allerdings einwenden, daß hier noch größere Harnsäuremengen, nämlich 100 mg auf etwas mehr als $\frac{1}{2}$ kg Körpergewicht, injiziert wurden, und daß Meerschweinchen wahrscheinlich anders als Hunde sich verhalten; aber sie beweisen doch, daß die injizierte Harnsäure in die Galle und den Darm wie in den Harn übergehen kann, und daß die Versuchsergebnisse von FOLIN und Mitarbeitern wahrscheinlich eine einfachere Erklärung finden können. Wenn die Harnsäure nicht nur in den Harn, sondern auch in den Darm übergeht und dort zerstört werden kann, ist dies natürlich von der allergrößten Bedeutung für die Frage von der Urikolyse und der Harnsäureumsetzung im Tierkörper.

Eigenschaften und Reaktionen der Harnsäure. Die reine Harnsäure ist ein weißes, geruch- und geschmackloses, aus sehr kleinen rhombischen Prismen oder Täfelchen bestehendes Pulver. Die unreine Säure erhält man leicht in etwas größeren, gefärbten Kristallen.

Bei rascher Kristallisation entstehen kleine, nur mit dem Mikroskope sichtbare, anscheinend ungefärbte, dünne, vierseitige, rhombische Tafeln, welche durch Abrundung der stumpfen Winkel oft spulförmig erscheinen. Bisweilen sind die Täfelchen sechseckig, unregelmäßig ausgezogen; in anderen Fällen sind sie rektangulär, mit teils geraden, teils gezackten Seiten und in anderen Fällen wiederum zeigen sie noch mehr unregelmäßige Formen, sog. Dumbbells usw. Bei langsam stattfindender Kristallisation, wie z. B. wenn der Harn ein Sediment absetzt oder mit einer Säure versetzt worden ist, scheiden sich größere, stets gefärbte Kristalle aus. Mit dem Mikroskope betrachtet, erscheinen diese Kristalle stets gelb oder gelbbraun gefärbt. Die gewöhnlichste Form ist die Wetzsteinform, entstanden durch Abrundung der stumpfen Winkel der rhombischen Tafel. Die Wetzsteine sind vielfach, zu zweien oder mehreren sich kreuzend, miteinander verwachsen. Außerdem kommen auch Rosetten von prismatischen Kristallen, unregelmäßige Kreuze, braungefärbte, rauhe, in Nadeln oder Prismen zerfallende Kristallmassen nebst verschiedenen anderen Formen vor.

Die Harnsäure ist unlöslich in Alkohol und Äther, ziemlich leichtlöslich in siedendem Glyzerin, sehr schwerlöslich in kaltem Wasser, in 39480 Teilen bei 18° C nach HIS und PAUL und in 15505 Teilen bei 37° C nach GUDZENT. Bei derselben Temperatur sind nach den ersteren in der gesättigten Lösung 9,5%

¹ BRUGSCH und ROTHER, Klin. Wochenschr. (1922), Nr. 30 u. 35.

der Harnsäure dissoziiert. Infolge der Zurückdrängung der Dissoziation durch Zusatz einer starken Säure ist die Harnsäure schwerlöslicher bei Gegenwart von Mineralsäuren. Von einer heißen Lösung von Natriumdiphosphat wird die Harnsäure gelöst, und bei Gegenwart von überschüssiger Harnsäure entstehen dabei Monophosphat und saures Urat. Das Natriumdiphosphat soll nach der gewöhnlichen Ansicht auch ein Lösungsmittel für die Harnsäure im Harne sein, während diese nach GUDZENT¹ nicht von dem Monophosphate gelöst wird. Die Harnsäure wird nicht nur von Alkalien und Alkalikarbonaten, sondern auch von mehreren organischen Basen, wie Äthyl- und Propylamin, Urotropin, Piperidin, Piperazin und Pyridin gelöst. Mit Alkalien kann die Harnsäure übersättigte Lösungen bilden, über deren Natur man etwas gestritten hat². Von konzentrierter Schwefelsäure wird sie ohne Zersetzung gelöst. Von Pikrinsäure wird sie nach JAFFÉ³ sehr vollständig aus dem Harne gefällt, und mit Phosphorwolframsäure gibt sie bei Gegenwart von Salzsäure einen schokoladebraunen Niederschlag.

Die Harnsäure ist zweibasisch und bildet dementsprechend zwei Reihen von Salzen, neutrale und saure. Von den Alkaliuraten lösen sich die Lithiumsalze am leichtesten, das saure Ammoniumsalz am schwersten. Die neutralen Salze dissoziieren stark in Wasserlösung und liefern saures Salz; aber der Umfang der Dissoziation der harnsauren Salze ist noch nicht völlig klar⁴. Die primären, sauren Alkaliurate sind sehr schwerlöslich und scheiden sich aus konzentrierten Harnen beim Erkalten als Sediment (Sedimentum lateritium) aus. 1 Liter Wasser löst nach GUDZENT bei 18° C (von den primären Salzen) 2,097 Kalium-, 1,182 Natrium- und 0,456 g Ammoniumsalz; bei 37° C resp. 3,7585, 2,130 und 0,817 g Salz. Diese Löslichkeitsverhältnisse gelten indessen nach GUDZENT⁵ nur für frisch bereitete Lösungen, indem nämlich die Löslichkeit durch intramolekulare Umlagerung (Übergang der Harnsäure aus der Laktam- in die Laktimform) allmählich bis zu einer gewissen Grenze abnimmt. Über die Abnahme der Löslichkeit des Natriumsalzes beim Lagern und bei längerer Berührung mit dem Lösungsmittel hat G. BARKAN⁶ Untersuchungen angestellt. Die umstrittene Frage von dem Vorkommen von kolloidalen Lösungen von Mononatriumurat ist in neuerer Zeit Gegenstand weiterer Untersuchungen von RUD. STERN⁷ und von BARKAN gewesen. Die Salze der Harnsäure mit Erdalkalien sind sehr schwerlöslich.

Außer den Mono- und Dimetalluraten hat man auch „Quadriurate“ beschrieben, welche in den Exkrementen von Schlangen und Vögeln und in dem Sedimentum lateritium vorkommen. Ob diese Quadriurate, die in neuerer Zeit besonders von RINGER, KOHLER und SCHMUTZER⁸ studiert worden sind, chemische Verbindungen, die auf 2 Moleküle Harnsäure 1 Atom K oder Na enthalten, oder Gemenge bzw. feste Lösungen von Harnsäure in Monourat sind, ist eine strittige Frage.

Wird ein wenig Harnsäure in Substanz in einer Porzellanschale mit ein paar Tropfen Salpetersäure versetzt, so löst sich die Harnsäure unter starker Gasentwicklung beim Erwärmen, und nach dem vollständigen Eintrocknen auf dem Wasserbade erhält man einen schön roten Rückstand, welcher Alloxanthin enthält, welches bei Zusatz von ein wenig Ammoniak eine (aus purpursauem Ammon oder Murexid herrührende) schön purpurrote Farbe annimmt. Setzt man statt des Ammoniaks ein wenig Natronlauge (nach dem Erkalten) zu, so wird die Farbe mehr blau oder blaviolett. Die Farbe verschwindet rasch beim Erwärmen (Unterschied von gewissen Purinstoffen). Die nun beschriebene Reaktion nennt man die Murexidprobe.

¹ HIS jr. und PAUL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 31; GUDZENT ebenda 60 u. 63. ² Die Literatur über diese Streitfrage findet man bei GUDZENT ebenda 89; vgl. auch G. BARKAN, Zeitschr. f. Biol. 76; K. HARPUDE, Bioch. Zeitschr. 148 und R. STERN ebenda 150. ³ Zeitschrift f. physiol. Chem. 10. ⁴ Vgl. A. KANITZ ebenda 116. ⁵ Ebenda 56 u. 60. ⁶ l. c. 76 und Bioch. Zeitschr. 146. ⁷ Ebenda 150 und BARKAN ebenda 146. ⁸ W. E. RINGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 67 (Literatur) u. 75; R. KOHLER ebenda 70 u. 72; RINGER und SCHMUTZER ebenda 82.

Mit einer nach bestimmter Vorschrift bereiteten Lösung von Phosphorwolframsäure gibt eine Lösung von Harnsäure nach Zusatz von überschüssigem Natriumkarbonat eine schön blaue Flüssigkeit. Diese sehr empfindliche Reaktion (1:500000) rührt von FOLIN und DENIS¹ her.

Die Harnsäure reduziert nicht eine alkalische Wismutlösung, reduziert dagegen eine alkalische Kupferoxydhydratlösung. Bei Gegenwart von nur wenig Kupfersalz erhält man dabei einen aus harnsaurem Kupferoxydul bestehenden weißen Niederschlag. Bei Gegenwart von mehr Kupfersalz scheidet sich rotes Oxydul aus. Die Verbindung der Harnsäure mit Kupferoxydul entsteht ebenfalls, wenn man Kupfersalz in alkalischer Lösung bei Gegenwart von einer hinreichenden Menge Urat mit Glukose oder Bisulfit reduziert.

Versetzt man eine Lösung von Harnsäure in alkalikarbonathaltigem Wasser mit Magnesiamixtur und setzt darauf Silbernitratlösung hinzu, so entsteht ein gelatinöser Niederschlag von Silbermagnesiumurat. Bringt man auf Filtrierpapier, welches man vorher mit Silbernitratlösung benetzt hat, einen Tropfen einer Lösung von Harnsäure in kohlensaurem Natron, so entsteht durch Reduktion des Silberoxydes ein braunschwarzer oder, bei Anwesenheit von nur 0,002 mg Harnsäure, ein gelber Fleck (SCHIFFS Reaktion).

Versetzt man eine schwach alkalische Harnsäurelösung in Wasser mit einem löslichen Zinksalz, so entsteht ein weißer Niederschlag, welcher auf dem Filtrum bei Gegenwart von Alkali durch den Luftsauerstoff eine Oxydation erfährt, die durch eine, namentlich im Sonnenlicht auftretende himmelblaue Färbung zum Ausdruck kommt. Kaliumpersulfat ruft die blaue Färbung sofort hervor (GANASSINIS Reaktion)².

Die Ausfällung von freier Harnsäure aus ihren Alkalisalzen durch Säuren kann nach GORO durch Gegenwart von Thyminsäure oder Nukleinsäure mehr oder weniger verhindert werden. Nach SEO handelt es sich hier um Verbindungen, die auf 1 Mol. Nukleinsäure je 2 Mol. Harnsäure enthalten und welche die Harnsäure gegen die Zerstörung bzw. Überführung in Allantoin innerhalb des Körpers schützen sollen. Diese Ansicht ist jedoch nach SCHITTENHELM und SEISSER³ nicht richtig. Es gibt nach ihnen keine konstanten Verbindungen zwischen Nukleinsäure und Harnsäure und die erstere schützt nicht (bei Kaninchen) die Harnsäure gegen ihre Überführung in Allantoin.

Darstellung der Harnsäure aus dem Harn. Normalen, filtrierten Harn versetzt man mit Salzsäure, 20–30 cem Salzsäure von 25% auf 1 l Harn. Nach 48 Stunden sammelt man die Kristalle und reinigt sie durch Auflösung in verdünntem Alkali, Entfärbung mit Tierkohle und Ausfällung mit Salzsäure. Größere Mengen Harnsäure erhält man leicht aus Schlangensexkrementen durch Kochen derselben mit verdünnter Kalilauge von 5% bis kein Ammoniak mehr entweicht. In das Filtrat leitet man Kohlensäure, bis es kaum noch alkalisch reagiert, löst das ausgeschiedene und gewaschene saure Kaliumurat in Kalilauge und fällt die Harnsäure durch Eingießen des Filtrates in überschüssige Salzsäure.

Quantitative Bestimmung der Harnsäure im Harn. Die Methode von SALKOWSKI und LUDWIG wird allgemein als die Grundmethode betrachtet. Da sie aber sehr umständlich ist und deshalb nunmehr weniger oft gebraucht wird, muß bezüglich dieser Methode hier auf ausführlichere Handbücher hingewiesen werden.

Infolge des nun von der Umständlichkeit der SALKOWSKI-LUDWIGSchen Methode Gesagten benutzt man nunmehr oft die Methode von HOPKINS oder, wenn es um die Bestimmung von sehr kleinen Harnsäuremengen wie z. B. im Blute sich handelt, die kolorimetrische Methode von FOLIN.

Die Methode von HOPKINS basiert auf der vollständigen Fällbarkeit der Harnsäure als Ammoniumurat. Die Harnsäure kann entweder, nachdem man sie aus dem Urat mit Salzsäure frei gemacht hat, gewogen werden, oder man kann sie in verschiedener Weise, durch Titration mit Kaliumpermanganat oder nach dem KJELDAHL-Verfahren bestimmen. Es sind mehrere Modifikationen dieser Methode von

¹ Journ. of biol. Chem. 12; vgl. jedoch auch WM. O. MOOR, Bioch. Zeitschr. 154.

² Zit. nach Bioch. Zentralbl. 8, 250. ³ GORO, Zeitschr. f. physiol. Chem. 30; SEO, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 58; SCHITTENHELM und SEISSER, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 7.

FOLIN, FOLIN und SHAFER, WÖRNER und JOLLES¹ ausgearbeitet worden. Hier soll nur die Methode von FOLIN-SHAFFER beschrieben werden.

Verfahren von FOLIN und SHAFER. Zu 300 ccm Harn setzt man 75 ccm einer Lösung, die im Liter 500 g Ammoniumsulfat, 5 g Uranazetat und 60 ccm 10%iger Essigsäure enthält, und filtriert nach 5 Minuten. Durch diesen Zusatz entfernt man einen anderen, unbekanntem Harnbestandteil (eine Proteinsubstanz?), der sonst die Harnsäure verunreinigt. Von dem Filtrate werden 125 ccm (= 100 ccm Harn) mit 5 ccm konzentriertem Ammoniak versetzt. Nach 24 Stunden wird der Niederschlag abfiltriert und auf dem Filtrum mittelst Ammoniumsulfat chlorfrei gewaschen. Man spült dann den Niederschlag mit Wasser (insgesamt 100 ccm) in einen Kolben hinab, setzt 15 ccm konzentrierte Schwefelsäure hinzu und titriert bei 60–63° C mit $\frac{n}{20}$ Kaliumpermanganatlösung. 1 ccm dieser Lösung entspricht 3,75 mg Harnsäure.

Wegen der merkbaren Löslichkeit des Ammoniumurates ist für je 100 ccm Harn eine Korrektur von 3 mg Harnsäure hinzuzufügen.

Die kolorimetrische Methode von FOLIN². Zu der Bestimmung benutzt man eine Phosphorwolframsäure, die aus 100 g Natriumwolframat, 80 ccm 85%iger Phosphorsäure und 700 ccm Wasser durch mindestens zweistündiges Kochen bereitet wird. Nach dem Erkalten wird die Lösung mit Wasser auf 1 l ergänzt. Die Standardlösung von Harnsäure soll 0,01% Harnsäure, mit Lithiumkarbonat gelöst, und, um die Lösung haltbar zu machen, 10% Natriumsulfit enthalten.

Bei der Ausführung (nach FOLIN und WU) werden 1–3 ccm Harn in ein Zentrifugerohr eingeführt, mit Wasser bis zu etwa 6 ccm verdünnt, erst mit 5 ccm einer Lösung, die 5% Silberlaktat und 5% Milchsäure enthält, gefällt und dann, der Sicherheit wegen, noch mit 2 ccm derselben Lösung versetzt. Die abzentrifugierte, von der Flüssigkeit befreite Fällung wird in 4 ccm einer 5%igen Lösung von Natriumcyanid gelöst, unter Nachspülen mit Wasser in eine 100 ccm fassende Flasche übergeführt, mit 5 ccm 10%iger Natriumsulfitlösung versetzt und auf etwa 50 ccm aufgefüllt. Die Vergleichsflüssigkeit enthält in etwa 50 ccm 5 ccm von der Standard-Harnsäuresulfitlösung (= 0,5 mg $\bar{U}r$) und 4 ccm der Natriumcyanidlösung. Nach Zusatz von 20 ccm gesättigter Natriumkarbonatlösung und 2 ccm von dem Harnsäurereagenz zu jeder Flasche wird mit Wasser zu 100 aufgefüllt und kolorimetrisch bestimmt.

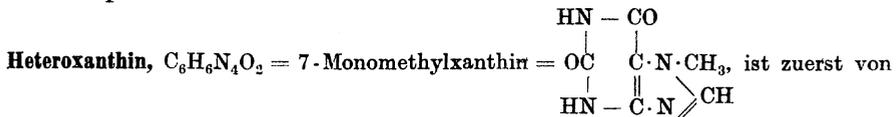
Änderungen in dem FOLINschen Verfahren wie auch in der Methode zur Darstellung des Reagenzes sind in neuerer Zeit von einigen Forschern vorgeschlagen worden. FOLIN³ selbst hat auch, besonders mit Rücksicht auf die Harnsäurebestimmung im Blute, seine kolorimetrische Methode einer Revision unterzogen, Verbesserungen bei der Präparation des Reagenzes angegeben und auch die eben angedeuteten Vorschläge anderer Forscher besprochen. Bezüglich der Anwendung dieser kolorimetrischen Methode im Harn ist zu bemerken, daß nach MOOR⁴ seine U-Substanz noch kräftiger als die Harnsäure auf die Wolframsäure wirkt, und daß man noch nicht weiß, inwieweit diese Substanz die mit Silbersalz gefällte Harnsäure verunreinigen kann.

Purinbasen (Alloxurbasen). Die im Menschenharn gefundenen Purinbasen sind Xanthin, Guanin, Hypoxanthin, Adenin, Paraxanthin, Heteroxanthin, Episarkin, Epiguanin, und 1-Methylxanthin. Die Menge dieser sämtlichen Stoffe im Harn ist äußerst gering und bei verschiedenen Individuen schwankend. FLATOW und REITZENSTEIN⁵ fanden in der Tagesmenge Harn 15,6–45,1 mg. Vermehrt kann die Menge der Alloxurbasen im Harn nach Verfütterung von Kernnukleinen oder nukleinreicher Nahrung und nach einem reichlichen Zerfall von Leukozyten sein. Besonders vermehrt

¹ HOPKINS, Journ. of Pathol. & Bacteriol. 1893 und Proc. Roy. Soc. 52; FOLIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 24; FOLIN und SHAFER ebenda 32; WÖRNER ebenda 29; JOLLES ebenda 29 und Wien. med. Wochenschr. 1903. ² Vgl. FOLIN mit A. MACALLUM jr. und DENIS, Journ. biol. Chem. 13 u. 14 und besonders mit H. WU ebenda 38; S. BENEDICT und E. H. HITCHCOCK ebenda 20. ³ Ebenda 54 u. 60. ⁴ Bioch. Zeitschr. 154. ⁵ Deutsch. med. Wochenschr. 1897.

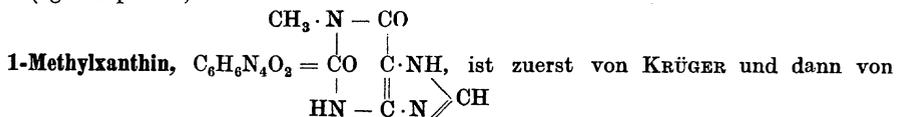
ist ihre Menge oft bei der Leukämie. Über die Menge dieser Stoffe in verschiedenen Krankheiten liegen eine Menge von Beobachtungen vor, die indessen infolge der oft unzuverlässigen Bestimmungsmethoden noch nicht sicher verwertbar sind. Übrigens ist zu bemerken, daß die drei Purinbasen, Heteroxanthin, Paraxanthin und 1-Methylxanthin, welche die Hauptmasse der Harnpurinbasen darstellen, aus den in unseren Genußmitteln vorkommenden Stoffen Theobromin, Koffein und Theophyllin im Körper entstehen. Man muß also auch bezüglich der Purinbasen zwischen einem endo- und exogenen Ursprunge derselben unterscheiden¹, und auch hier gilt ähnliches wie für die Harnsäure, daß nämlich die endogene Purinbildung einen Wert repräsentiert, welcher bei verschiedenen Individuen allerdings etwas wechselt, bei demselben Individuum dagegen verhältnismäßig konstant ist. Nach SIVÉN² ist auch für die Purine, bei purinfreier Kost, die Ausscheidung am geringsten in der Nacht und am größten in den Vormittagsstunden. Ruhe oder Arbeit bewirkt keinen sicheren Unterschied.

Da die vier eigentlichen Nukleinbasen schon in dem vorigen Kapitel (2) abgehandelt worden sind, bleibt es hier nur übrig, die besonderen Harnpurinstoffe zu besprechen.



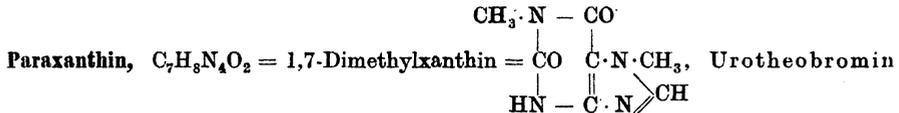
SALOMON im Harn nachgewiesen worden. Das Heteroxanthin ist identisch mit demjenigen Monomethylxanthin, welches nach Verfütterung von Theobromin oder Koffein in den Harn übergeht. In dem Harn eines ausschließlich mit Fleisch gefütterten Hundes fanden SALOMON und NEUBERG³ Heteroxanthin, welches also wahrscheinlich durch Methylierung im Körper entstanden sein dürfte.

Das Heteroxanthin kristallisiert in glänzenden Nadeln und löst sich schwer in kaltem Wasser (1592 T. bei 18° C). Es ist leicht löslich in Ammoniak und Alkalien. Das kristallisierende Natriumsalz ist in starker Lauge (33%) unlöslich und löst sich schwer in Wasser. Das Chlorid kristallisiert schön, ist verhältnismäßig schwerlöslich und wird von Wasser leicht in die freie Base und Salzsäure zerlegt. Das Heteroxanthin wird gefällt von Kupfersulfat und Bisulfit, Quecksilberchlorid, Bleiessig und Ammoniak und von Silbernitrat. Die Silberverbindung löst sich verhältnismäßig leicht in verdünnter, warmer Salpetersäure und kristallisiert dann in kleinen rhombischen Blättchen oder Prismen, oft zu zweien verwachsen und so recht charakteristische, kreuzförmige Figuren bildend. Das Heteroxanthin gibt nicht die Xanthinreaktion, wohl aber die WEIDELsche Reaktion, besonders nach FISCHERS Verfahren (vgl. Kapitel 2).



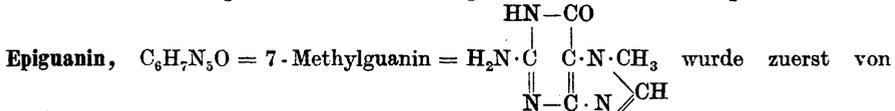
KRÜGER und SALOMON⁴ aus dem Harn isoliert und näher untersucht worden. Es ist in kaltem Wasser schwer, in Ammoniak und Natronlauge leicht löslich und gibt keine schwer lösliche Natriumverbindung. In verdünnten Säuren ist es leicht löslich; aus essigsaurer Lösung kristallisiert es in dünnen, meistens sechseckigen Blättchen. Das Chlorid wird von Wasser in die Base und Salzsäure zerlegt. Das 1-Methylxanthin gibt kristallisierende Platin- und Golddoppelsalze. Es wird nicht von Bleiessig und in reinem Zustande auch nicht von ammoniakalischem Bleiessig gefällt. Mit Ammoniak und Silbernitrat gibt es eine gelatinöse Fällung. Die aus Salpetersäure kristallisierende Silbernitratverbindung stellt zu Rosetten vereinigte Nadelchen dar. Bei der Xanthinprobe mit Salpetersäure gibt es nach Zusatz von Natronlauge Orangefärbung. Gibt die WEIDELsche Reaktion (nach FISCHERS Verfahren) schön.

¹ Vgl. BURIAN und SCHUR, Fußnote 4, S. 554 und KAUFMANN und MOHR, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 74. ² Skand. Arch. f. Physiol. 18. ³ SALKOWSKI-Festschrift, Berlin 1904. ⁴ KRÜGER, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894, mit SALOMON, Zeitschr. f. physiol. Chem. 24.



(THUDICHUM) ist zuerst von THUDICHUM und SALOMON¹ aus dem Harn isoliert worden. Es kristallisiert schön in sechsseitigen Tafeln oder in Nadeln. Die Natriumverbindung kristallisiert in rechtwinkligen Tafeln und Prismen und ist wie die Heteroxanthinverbindung in Lauge von 33% unlöslich. Aus der in Wasser gelösten Natriumverbindung scheidet sich das Paraxanthin bei der Neutralisation kristallinisch aus. Das Chlorid ist leicht löslich und wird von Wasser nicht zersetzt. Das Chloroplatinat kristallisiert sehr schön. Quecksilberchlorid fällt erst im Überschuß und nach längerer Zeit. Die Silbernitratverbindung scheidet sich aus heißer Salpetersäure beim Erkalten als weiße, seidenglänzende Kristallbüschel aus. Das Paraxanthin gibt die WEIDELCHE Reaktion, nicht aber die Xanthinprobe mit Salpetersäure und Alkali.

Episarkin nennt BALKE einen Purinkörper, welcher im Menschenharn vorkommt. Denselben Stoff hat SALOMON² im Schweine- und Hundeharn wie auch im Harn bei Leukämie beobachtet. Als wahrscheinliche Formel für das Episarkin gibt BALKE $C_4H_6N_3O$ an. Das Episarkin ist fast vollständig unlöslich in kaltem Wasser, löst sich schwer in heißem, kann aber aus ihm in langen feinen Nadeln gewonnen werden. Es gibt weder die Xanthinreaktion mit Salpetersäure noch die WEIDELCHE Reaktion. Mit Salzsäure und Kaliumchlorat gibt es einen weißen Rückstand, der von Ammoniakdampf violett wird. Gibt keine schwerlösliche Natriumverbindung. Die Silberverbindung ist schwerlöslich in Salpetersäure.



KRÜGER³ aus dem Harn dargestellt. Es kristallisiert, ist schwerlöslich in heißem Wasser oder in Ammoniak. Aus der heißen Lösung in 33% Natronlauge kristallisieren in der Kälte breite, glänzende Nadeln. Es löst sich leicht in Salzsäure oder Schwefelsäure. Gibt ein charakteristisches, in sechsseitigen Prismen kristallisierendes Chloroplatinat. Es wird weder von Bleiessig noch von Bleiessig und Ammoniak gefällt. Silbernitrat und Ammoniak geben eine gelatinöse Fällung. Gibt die Xanthinprobe mit Salpetersäure und Alkali schwach. Zu der WEIDELCHEN Probe (nach FISCHER) verhält es sich wie das Episarkin.

Zur Darstellung der Alloxurbasen aus dem Harn übersättigt man den letzteren mit Ammoniak und fällt das Filtrat mit Silbersalzlösung. Der Niederschlag wird dann mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Die siedend heiß abfiltrierte Flüssigkeit wird zur Trockne verdunstet und der eingetrocknete Rückstand mit Schwefelsäure von 3% behandelt. Es werden dabei die Purinbasen gelöst, während die Harnsäure ungelöst zurückbleibt. Das neue Filtrat übersättigt man mit Ammoniak und fällt mit Silbernitratlösung. Will man, statt mit Silberlösung, nach KRÜGER und WULFF mit Kupferoxydul fällen, so erhitzt man den Harn zum Sieden und setzt unmittelbar nacheinander auf je 1 Liter Harn 100 ccm einer 50%igen Natriumbisulfatlösung und 100 ccm einer 12%igen Kupfersulfatlösung hinzu. Den vollständig ausgewaschenen Niederschlag zerlegt man mit Salzsäure und Schwefelwasserstoff. Die Harnsäure bleibt größtenteils auf dem Filtrum. Nähere Angaben über die weitere Verarbeitung der Lösung der Salzsäureverbindungen findet man bei KRÜGER und SALOMON (Zeitschr. f. physiol. Chem. 26) und bei HOPPE-SEYLER-THERFELDER, 9. Aufl.

Quantitative Bestimmung der Purinbasen nach SALKOWSKI⁴. Die Hauptzüge des Verfahrens sind folgende. Der eiweißfreie Harn wird mit Magnesiummischung und Silbernitratlösung gefällt, der Niederschlag wird in Wasser mit ein wenig Chlorwasserstoffsäure versetzt und mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Der eingetrocknete Rückstand des Filtrates wird mit Schwefelsäure behandelt, von der ungelösten Harnsäure abfiltriert, aus dem Filtrate die Purinstoffe als Silberverbindungen gefällt, die Fällung getrocknet, eingeäschert und das Silber durch Titrierung nach VOLHARD bestimmt. Ein Teil Silber entspricht 0,277 g Purinbasenstickstoff, resp. 0,7381 g Purinbasen.

¹ THUDICHUM, Grundzüge der anal. u. klin. Chem., Berlin 1886; SALOMON, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1882 und Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 16 u. 18. ² BALKE, Zur Kenntnis der Xanthinkörper, Inaug.-Diss., Leipzig 1893; SALOMON, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18. ³ Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894; KRÜGER und SALOMON, Zeitschr. f. physiol. Chem. 24 u. 26. ⁴ PFLÜGERS Arch. 69.

Nach dem Verfahren von KRÜGER und SCHMID¹ werden die Harnsäure und die Purinbasen mit Kupfersulfatlösung und Natriumbisulfid gemeinsam als Kupferoxydulverbindungen ausgefällt. Der Niederschlag wird in hinreichend viel Wasser mit Schwefelnatrium zersetzt; aus dem mit Salzsäure versetzten, stark konzentrierten Filtrate wird die Harnsäure ausgefällt und aus dem neuen Filtrate werden die Purinbasen wieder als Kupferoxydul- oder Silberverbindungen abgeschieden. Zuletzt wird der Stickstoff teils der Harnsäure und teils des Purinbasengemenges bestimmt.

Oxalursäure, $C_3H_4N_2O_4 = (CON_2H_3) \cdot CO \cdot COOH$. Diese Säure, deren Beziehung zu der Harnsäure und dem Harnstoffe schon oben besprochen worden ist, kommt nicht immer und jedenfalls nur spurenweise als Ammoniumsalz im Harn vor. Dieses Salz wird von $CaCl_2$ und NH_3 nicht direkt, wohl aber nach dem Sieden, wobei es in Harnstoff und Oxalat sich zerlegt, gefällt.

Zur Darstellung der Oxalursäure aus dem Harn wird dieser letztere durch Tierkohle filtriert. Das von der Tierkohle zurückgehaltene Oxalurat kann mit siedendem Alkohol ausgezogen werden.

Oxalsäure, $C_2H_2O_4 = \begin{matrix} COOH \\ | \\ C \\ | \\ COOH \end{matrix}$ kommt als physiologischer Bestandteil im

Harn in sehr geringer Menge, bis zu 0,020 g in 24 Stunden (FÜRBRINGER)², vor. Nach einer gewöhnlichen Angabe findet sie sich im Harn als Kalziumoxalat, welches von dem sauren Phosphate des Harnes in Lösung gehalten werden soll. Oxalsaurer Kalk ist ein häufiger Bestandteil von Harnsedimenten und kommt auch in gewissen Harnsteinen vor.

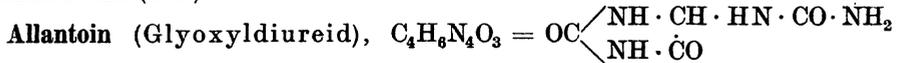
Die Abstammung der Oxalsäure des Harnes ist nicht ganz vollständig bekannt. Die von außen aufgenommene Säure wird, wie es scheint, wenigstens zum Teil mit dem Harn wieder unverändert ausgeschieden³; und da mehrere vegetabilische Nahrungs- oder Genußmittel, wie Kohlarten, Spinat, Spargel, Sauerampfer, Äpfel, Trauben usw. Oxalsäure enthalten, nimmt man gewöhnlich an, daß die Oxalsäure im Harn wenigstens zum Teil von der Nahrung direkt stammt. Daß die Oxalsäure im Tierkörper auch als Stoffwechselprodukt entstehen kann, geht daraus hervor, daß sie nach MILLS und LÜTHJE u. a. beim Hunde bei ausschließlicher Ernährung mit Fleisch und Fett wie auch beim Hungern noch mit dem Harn ausgeschieden wird. Von einem stärkeren Eiweißzerfalle ist man auch geneigt, zum Teil die Oxalsäure herzuleiten, welche, wie REALE und BOERI und auch TERRAY gefunden haben, bei verminderter Sauerstoffzufuhr und gesteigertem Eiweißzerfall in vermehrter Menge ausgeschieden wird. Das reine Eiweiß vermehrt indessen nach SALKOWSKI und WĘGRZYŃSKI⁴ nicht die Menge der ausgeschiedenen Oxalsäure, welche dagegen nach Fleischgenuß, zum Teil infolge eines Gehaltes des Fleisches an Oxalsäure (SALKOWSKI), ansteigt. Leim und leimgebende Gewebe scheinen ebenfalls die Oxalsäureausscheidung zu vermehren, und dasselbe gilt von dem Fette oder wenigstens von dem Glycerin (WĘGRZYŃSKI). Nach Verfütterung von Nukleinen hat man keine konstante Vermehrung der Oxalsäureausscheidung beobachtet. Über die Wirkung der Kohlehydrate sind die Angaben strittig; man hat aber auch eine Entstehung der Oxalsäure durch unvollständige Verbrennung der Kohlehydrate angenommen, was nach den Arbeiten von HILDEBRANDT und P. MAYER vielleicht für abnorme Verhältnisse Geltung haben kann. Nach DAKIN⁵ findet beim Kaninchen eine vermehrte Oxalsäureausscheidung nach Einfuhr von Glykol- oder Glyoxylsäure statt, und die Oxalsäure scheint nach ihm ein in vielen Fällen gebildetes intermediäres Stoffwechselprodukt zu sein, welches jedoch größtenteils weiter verbrannt wird. Eine Oxalsäurebildung aus Harnsäure und Purin-

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 45 und HOPPE-SEYLER-THERFELDERS Handb., 9. Aufl.

² Deutsch. Arch. f. klin. Med. 18; vgl. auch DUNLOP, Zentralbl. f. Physiol. 10. ³ Über das Verhalten der Oxalsäure im Tierkörper vgl. man auch Abschnitt 5 dieses Kapitels. ⁴ REALE und BOERI, Wien. med. Wochenschr. 1895; TERRAY, PFLÜGERS Arch. 65; SALKOWSKI, Berl. klin. Wochenschr. 1900; L. WĘGRZYŃSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 83, wo man die Literatur findet. ⁵ Journ. of biol. Chem. 3, 57.

stoffen im Tierkörper hat man auch angenommen, aber die Angaben sind nicht immer ganz einwandfrei¹. Für die Oxalsäure hat man, wie es scheint, jedenfalls sowohl einen endogenen wie einen exogenen Ursprung anzunehmen.

Der Nachweis und die quantitative Bestimmung geschieht am besten nach dem von SALKOWSKI eingeführten Verfahren: Ausschütteln mit Äther aus dem genügend eingedampften, angesäuerten Harn. Detaillierte Angaben hierüber findet man bei WĘGRZYŃSKI (l. c.).



kommt sowohl nach älteren Untersuchungen wie nach den neueren von WIECHOWSKI spurenweise im Harn von Erwachsenen vor. Dagegen vermißte der letztgenannte Forscher es sowohl im Säuglingsharn wie im Fruchtwasser, wo es nach älteren Angaben vorkommen sollte. Das Allantoin ist in dem Harn säugender Kälber, im Rinderharn und im Harn mehrerer anderer Tiere gefunden worden. WIECHOWSKI hat es in verhältnismäßig recht bedeutenden Mengen im Harn von Hund, Katze, Kaninchen und einer Affe gefunden und betrachtet es bei diesen Tieren als ein terminales Produkt des Stoffwechsels. Es findet sich ferner, wie zuerst VAUQUELIN und LASSAIGNE² zeigten, in der Allantoisflüssigkeit der Kühe (woher der Name). Daß das Allantoin bei den Säugetieren aus der Harnsäure entsteht, ist wohl sicher; und die Untersuchungen, welche eine solche Ansicht stützen, sind schon in dem Vorigen, bei Besprechung der Harnsäurezersetzung, erwähnt worden. Das Allantoin stammt also in letzter Hand ebenfalls aus den Purinstoffen. Es ist bei Hunden und auch anderen Tieren das eigentliche Endprodukt des Purinstoffwechsels³ und dementsprechend wird seine Ausscheidung durch Verfütterung von Thymus und Pankreas bedeutend gesteigert. Es wird beim Hunde nach Vergiftung mit Hydrazin (BORISSOW), Hydroxylamin, Semikarbazid und Amidoguanidin (POHL) reichlich ausgeschieden, und auch diese vermehrte Ausscheidung dürfte in Beziehung zu dem Nukleinstoffwechsel stehen⁴. Einige Nahrungsmittel wie Milch, Weizenbrot, Erbsen und Bohnen enthalten nach ACKROYD kleine Mengen Allantoin, welche dem Körper zugeführt werden. Wie diese Allantoin Spuren sich verhalten, ist jedoch unbekannt. Das in den Tierkörper eingeführte Allantoin erscheint nach PODUSCHKA und MINKOWSKI⁵ bei Hunden fast vollständig, beim Menschen nur zu geringem Teil im Harn wieder und soll bei dem letzteren größtenteils verbrannt werden.

Das Allantoin ist eine in farblosen, oft zu sternförmigen Drusen vereinigten Prismen kristallisierende, in kaltem Wasser schwer, in siedendem leicht und auch in heißem Alkohol, kaum aber in kaltem oder in Äther, lösliche Substanz. Eine wässrige Allantoinlösung gibt mit Silbernitrat allein keinen Niederschlag; bei vorsichtigem Zusatz von Ammoniak entsteht dagegen ein in überschüssigem Ammoniak löslicher, weißer, flockiger Niederschlag, $C_4H_5AgN_4O_3$, welcher nach einiger Zeit aus sehr kleinen, durchsichtigen mikroskopischen Tröpfchen besteht. Der Gehalt des getrockneten Niederschlages an Silber ist 40,75%. Eine wässrige Allantoinlösung wird von Merkurinitrat gefällt. Bei anhaltendem Kochen reduziert das Allantoin die FEHLINGSche Lösung. Es gibt die SCHIFFSche Furfurolreaktion weniger schnell und weniger intensiv als der Harnstoff. Die Murexidprobe gibt es nicht.

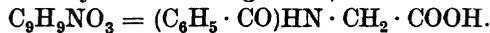
¹ Vgl. WIENER, *Ergebn. d. Physiol.* 1, Abt. 1; TOMASZEWSKI, *Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap.* 7; POHL ebenda 8; JASTROWITZ, *Bioch. Zeitschr.* 28; L. PINCUSOHN, *Bioch. Zeitschr.* 99. ² LASSAIGNE, *Annal. de Chem. et Physiol.* 17; WIECHOWSKI, HOFMEISTERS Beiträge 11, *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.* 60 und *Bioch. Zeitschr.* 19 u. 25. ³ Vgl. Fußnote 4, S. 557. ⁴ BORISSOW, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 19; POHL, *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.* 46; PODUSCHKA ebenda 44. ⁵ H. ACKROYD, *Bioch. Journ.* 5; PODUSCHKA, *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.* 44; MINKOWSKI ebenda 41.

Das Allantoin stellt man am einfachsten aus Harnsäure durch Oxydation derselben mit Bleihyperoxyd oder Kaliumpermanganat dar. Zur Darstellung des Allantoins aus Harn muß man, je nachdem es um den verhältnismäßig ziemlich allantoinreichen Tierharn oder um den sehr allantoinarmen Menschenharn sich handelt, in verschiedener Weise verfahren, und dasselbe gilt von der quantitativen Allantoinbestimmung. Da das Verfahren in beiden Fällen umständlich ist und gewisse Vorsichtsmaßnahmen erfordert, kann hier nicht näher auf dasselbe eingegangen werden, sondern es wird auf die Arbeiten von LOEWI und WIECHOWSKI¹ und auf die großen Handbücher hingewiesen. Zur Ausfällung des Allantoins aus dem Harne kann teils Merkurinitrat- und teils Merkuriazetatlösung (bei Gegenwart von Natriumazetat) benutzt werden.

Glyoxylsäure, $C_2H_4O_4 = \begin{matrix} CH(OH)_2 \\ COOH \end{matrix}$, entsteht beim Kochen von sowohl Allantoin wie

Harnsäure mit Alkalien und ferner bei der Oxydation mehrerer Stoffe, darunter Kreatin und Kreatinin. Sie ist ferner von Interesse dadurch, daß aus ihr und Harnstoff Allantoin synthetisch dargestellt werden kann, wie auch dadurch, daß sie, in den Körper eingeführt, Oxalsäure liefert. Über ihr Auftreten in dem Harne sind die Angaben etwas strittig²; da sie aber leicht im Körper zerstört wird, ist ihr Übergang in den Harn wenig wahrscheinlich oder jedenfalls etwas Seltenes.

Hippursäure (Benzoylaminoessigsäure),



Beim Sieden mit Mineralsäuren oder Alkalien wie auch bei der Fäulnis des Harnes zerfällt diese Säure in Benzoesäure und Glykokoll. Umgekehrt wird sie aus diesen zwei Komponenten beim Erhitzen im zugeschmolzenen Rohre unter Austritt von Wasser nach folgendem Schema gebildet: $C_6H_5 \cdot COOH + NH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH = C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH + H_2O$. Die Säure kann auch synthetisch aus Benzamid und Monochloressigsäure: $C_6H_5 \cdot CO \cdot NH_2 + CH_2Cl \cdot COOH = C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH + HCl$, wie auch in anderer Weise, am einfachsten aus Glykokoll und Benzoylchlorid bei Gegenwart von Alkali, dargestellt werden.

Die Hippursäure kommt in größter Menge in dem Harne der Pflanzenfresser, aber nur in geringer Menge in demjenigen der Fleischfresser vor. Die Menge der mit dem Harne des Menschen ausgeschiedenen Hippursäure ist bei gemischter Kost gewöhnlich kleiner als 1 g pro 24 Stunden; im Mittel beträgt sie 0,7 g. Nach reichlichem Genuß von Gemüse, namentlich von Obst, Pflaumen u. dgl., kann ihre Menge mehr als 2 g betragen. Sie kommt auch im Harne von Säuglingen vor. Außer im Harne soll die Hippursäure angeblich auch im Schweiß, in Blut, Nebennieren der Rinder und in den Ichthyosisschuppen gefunden sein. Über die Menge der Hippursäure im Harne in Krankheiten ist kaum etwas Sicheres bekannt.

Die Entstehung der Hippursäure im Organismus. Die Benzoesäure bzw. die substituierten Benzoesäuren setzen sich im Körper in Hippursäure bzw. substituierte Hippursäuren um. Ebenso gehen solche Stoffe in Hippursäure über, welche durch Oxydation (Toluol, Zimtsäure, Hydrozimtsäure) oder Reduktion (Chinasäure) in Benzoesäure verwandelt werden. Die Frage von dem Ursprunge der Hippursäure fällt daher auch in der Hauptsache mit der Frage von dem Ursprunge der Benzoesäure zusammen; denn die Entstehung des zweiten Komponenten, des Glykokolls, aus den Proteinsubstanzen im Tierkörper ist unzweifelhaft.

Die Hippursäure findet sich im Harne hungernder Hunde (SALKOWSKI) wie auch im Hundeharne bei ausschließlicher Fleischkost (MEISSNER und

¹ LOEWI, Arch f. exp. Pathol. u. Pharm. 44; WIECHOWSKI, vgl. Fußnote 2, S. 566; vgl. auch H. HANDOVSKY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 90. ² Die Literatur über Vorkommen und Nachweis von Glyoxylsäure im Harne findet man bei GRANSTRÖM, HOFMEISTERS Beiträge 11.

SHEPARD, SALKOWSKI u. a.)¹. Daß die Benzoessäure in diesen Fällen von dem Eiweiße stammt, ist offenbar, und sie rührt, wie man allgemein annimmt, von der Eiweißfäulnis im Darne her. Unter den Produkten der Eiweißfäulnis außerhalb des Körpers hat nämlich SALKOWSKI die Phenylpropionsäure $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$, gefunden, welche im Körper zu Benzoessäure oxydiert und, mit Glykokoll gepaart, als Hippursäure ausgeschieden wird. Die Phenylpropionsäure geht ihrerseits aus dem Phenylalanin hervor. Die Vermutung, daß die Phenylpropionsäure bei der Darmfäulnis aus dem Tyrosin entstehe, scheint dagegen nach BAUMANN, SCHOTTEN und BAAS² wenigstens in der Regel nicht zutreffend zu sein. Die Bedeutung der Darmfäulnis für die Entstehung der Hippursäure geht übrigens daraus hervor, daß nach kräftiger Desinfektion des Darmes mit Kalomel bei Hunden die Hippursäure aus dem Harne verschwinden kann (BAUMANN)³.

Das reichlichere Auftreten der Hippursäure im Harne der Pflanzenfresser ist man geneigt gewesen, von einer mehr lebhaften Eiweißfäulnis im Darne herzuleiten. Nach VASILIU⁴ kann dies indessen kaum richtig sein, weil dies, wie er durch Fütterungsversuche mit Kasein an Hammeln gefunden hat, eine gar zu intensive Eiweißfäulnis (sogar 40% des Eiweißes) voraussetzen würde. Der wesentlichste Grund liegt nach ihm teils darin, daß beim Pflanzenfresser ein geringerer Teil des Phenylalanins verbrannt und ein größerer zur Hippursäurebildung verwertet wird als beim Menschen und dem Fleischfresser, und teils darin, daß in der Nahrung der Pflanzenfresser in reichlicher Menge eine stickstofffreie Muttersubstanz der Benzoessäure vorkommt. Daß die Hippursäure auch im Harne des Menschen bei gemischter Kost und besonders nach dem Genusse von Gemüse, Obst u. dgl. zum Teil aus besonderen, Benzoessäure bildenden aromatischen Substanzen, namentlich Chinasäure, hervorgeht, dürfte wohl kaum zu bezweifeln sein.

Die von WEISS und anderen vertretene Ansicht, daß zwischen Hippursäure- und Harnsäureausscheidung ein Parallelismus derart besteht, daß eine Steigerung der ersteren eine Verminderung der letzteren herbeiführt und daß beispielsweise die Chinasäure eine der vermehrten Hippursäurebildung entsprechende Verminderung der Harnsäureausscheidung bewirken soll (WEISS, LEWIN), kann nicht als hinreichend begründet angesehen werden (HUFFER). Nach den Untersuchungen von H. B. LEWIS und W. KARR⁵ soll indessen bei reichlicher Hippursäurebildung aus Benzoat die Harnsäureausscheidung herabgesetzt sein.

Wie die eingehenden Untersuchungen von WIECHOWSKI lehren, steht die Hippursäuresynthese in keinem direkten Abhängigkeitsverhältnis zu der Größe des Eiweißstoffwechsels; sie schwankt dagegen mit der Zeitdauer der Benzoesäurezirkulation und der Menge des im Körper vorhandenen Glykokolls. Die Menge des letzteren in intermediären Stoffwechsel kann so bedeutend werden, daß bei Kaninchen nach Eingabe von Benzoesäure sogar mehr als die Hälfte des gesamten Harnstickstoffes als Hippursäure vorhanden sein kann. MAGNUS-LEVY⁶ fand bei Kaninchen und Hammeln bis zu 27,8% des Gesamtstickstoffes als Hippursäurestickstoff, und beide Forscher haben also so viel Hippursäurestickstoff gefunden, daß er nicht durch das im Eiweiß vorgebildete Glykokoll, welches etwa 4–5% von dem Gesamtstickstoff des Nahrungs- und Körper-eiweißes trägt, gedeckt werden konnte.

¹ SALKOWSKI, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 11; MEISSNER und SHEPARD, Unters. über das Entstehen der Hippursäure im tierischen Organismus, Hannover 1866. ² E. und H. SALKOWSKI, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 12; BAUMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 7; SCHOTTEN ebenda 8; BAAS ebenda 11. ³ Ebenda 10, 131. ⁴ H. VASILIU, Mitt. d. landwirt. Inst. Breslau 4, 1907. ⁵ WEISS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25, 27, 38; LEWIN, Zeitschr. f. klin. Med. 42; HUFFER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 37. Vgl. auch WIENER, Harnsäure, in: Ergeb. d. Physiol. 1, Abt. 1. LEWIS und KARR, Journ. of biol. Chem. 25. ⁶ WIECHOWSKI, HORMEISTERS Beiträge 7 (Literatur); A. MAGNUS-LEVY, Münch. med. Wochenschr. 1905; RINGER, Journ. of biol. Chem. 10; A. EPSTEIN und S. BOOKMAN ebenda 10.

Beim Fleischfresser (Hund) und beim Menschen soll nach BRUGSCH und R. HIRSCH, P. FEIGIN und BRUGSCH das Verhalten ein anderes sein, indem hier nicht mehr Glykokoll zur Hippursäurebildung verfügbar sein soll als die Menge, welche durch Hydrolyse des Eiweißes abspaltbar ist. Nach den Untersuchungen von J. LEWINSKI scheint dies jedoch, wenigstens für den Menschen, nicht richtig zu sein. Nach reichlicher Zufuhr von Benzoesäure beim Menschen soll nämlich nach LEWINSKI¹ etwa 34% des Gesamtstickstoffes als Hippursäure ausgeschieden werden können, und in einer neuen Untersuchung konnte er aus dem Tagesharn eines Menschen nach Verfütterung von Natriumbenzoat 50,5 g reine kristallisierte Hippursäure gewinnen.

Die reichliche Produktion von Hippursäure beim Pflanzenfresser veranlaßte ABDERHALDEN, GIGON und STRAUSS zu einer vergleichenden Untersuchung über den Vorrat an einigen Aminosäuren bei Fleisch- und Pflanzenfressern, und sie fanden, daß bei Katzen, Kaninchen und beim Huhn die prozentische Menge des aus dem gesamten Organismus (mit Ausschluß von Darminhalt und Fett bzw. Gefieder) durch Hydrolyse abspaltbaren Glykokolls, dieselbe, und zwar 2,33–3,34% des Eiweißes, war. Zur Erklärung der großen, den Glykokollvorrat weit überragenden Glykokollmengen, welche als Hippursäure ausgeschieden werden können, muß man also eine Neubildung von Glykokoll annehmen. Daß eine solche bei den mit Benzoesäure verfütterten Tieren stattfindet, haben auch in neuerer Zeit ABDERHALDEN und HIRSCH durch noch mehr schlagende Versuche bewiesen. Die Vermutung könnte darum nahe zur Hand liegen, daß die Benzoesäure mit höheren Aminosäuren sich paart, aus welchen Verbindungen dann die Hippursäure hervorgeht. Die zur Prüfung dieser Annahme von MAGNUS-LEVY mit benzoilierten höheren Aminosäuren ausgeführten Untersuchungen lieferten zwar keine Stütze für dieselbe; EPSTEIN und BOOKMAN² fanden aber in Versuchen an Kaninchen nach Verfütterung von Benzoylleuzin eine so große Hippursäureausscheidung, daß sie eine Glykokollbildung aus diesem Leuzin annahmen. Das freie Leuzin vermehrte dagegen nicht die Hippursäureausscheidung. Auch H. GRIFFITH und H. B. LEWIS³ fanden in Versuchen mit Natriumbenzoat, daß weder Leuzin noch Alanin, Zystin, Norleuzin, Isovalin, Asparaginsäure und Harnstoff die Hippursäureausscheidung steigerten.

Nach E. WIDMARK und K. JENSEN-CARLEN⁴ soll beim Menschen nach Einnahme von Natriumbenzoat Mangel an Kohlehydraten in der Nahrung eine Herabsetzung, reichliche Kohlehydratzufuhr dagegen eine Steigerung der Hippursäureausscheidung zur Folge haben. Wie diese Beobachtung zu erklären ist, steht noch dahin.

Anknüpfend an diese Beobachtung über die Wirkung der Kohlehydrate auf die Hippursäureausscheidung beim Menschen mögen die wichtigen Untersuchungen von ABDERHALDEN und WERTHEIMER⁵ über den Einfluß der Ernährung auf die Zellfunktionen, in diesem Falle auf die Hippursäuresynthese, hier erwähnt werden. Als Fortsetzung ihrer Untersuchungen über die Einwirkung einer „sauen“ oder „basischen“ Nahrung (vgl. Kapitel 8, S. 317 und 321) auf gewisse chemische Vorgänge beim Kaninchen, haben sie den Einfluß dieser zwei Ernährungsformen auf die Hippursäuresynthese beim Kaninchen nach Einführung von Benzoesäure studiert. Sie konnten hierbei zeigen, daß das sauer (mit Hafer) ernährte Tier in allen Fällen um ein Vielfaches (durchschnittlich 4–5mal soviel)

¹ BRUGSCH und HIRSCH, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 3; BRUGSCH, MALYS Jahresb. 37, 621 und Bioch. Zentralbl. 8, 336; P. FEIGIN, MALYS Jahresb. 36, 631; J. LEWINSKI, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 58 u. 61. ² ABDERHALDEN, GIGON und STRAUSS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 51; ABDERHALDEN und HIRSCH ebenda 78; MAGNUS-LEVY, Bioch. Zeitschr. 6; EPSTEIN und BOOKMANN, Journ. of biol. Chem. 13. Über die Möglichkeiten einer Glykokollbildung im Tierkörper vgl. man auch F. KNOOP, Zeitschr. f. physiol. Chem. 89. ³ Journ. of biol. Chem. 57. ⁴ Compt. rend. soc. biol. 90. ⁵ PFLÜGERS Arch. 206.

mehr Hippursäure als das basisch (mit Grünfütter) ernährte Tier synthetisieren konnte.

Als besonderes Organ der Hippursäuresynthese kann bei Hunden nach SCHMIEDEBERG und BUNGE¹ die Niere, nach E. LACKNER, A. LEVINSON und W. MORSE² wahrscheinlich auch die Leber betrachtet werden. Außer beim Hunde ist nach J. SNAPPER, A. GRÜNBAUM und J. NEUBERG³ auch beim Schwein und Schaf die Niere ein Organ der Hippursäuresynthese. Beim Kaninchen scheint die Hippursäurebildung in mehreren Organen, auch in Leber und Muskeln, vorzuzugun. Die Hippursäuresynthese scheint also nicht ausschließlich, wenn auch vielleicht bei einer bestimmten Tierart überwiegend, an ein bestimmtes Organ gebunden zu sein.

Eigenschaften und Reaktionen der Hippursäure. Die Säure kristallisiert in halbdurchsichtigen, milchweißen, langen, vierseitigen rhombischen Prismen oder Säulen oder, bei rascher Ausscheidung, in Nadeln. Sie löst sich in 600 Teilen kaltem Wasser, bedeutend leichter in heißem. Von Alkohol wird sie leicht, von Äther schwerer gelöst. Von Essigäther wird sie leicht, etwa 12mal leichter als von Äthyläther gelöst. In Petroleumäther löst sie sich dagegen nicht.

Beim Erhitzen schmilzt die Hippursäure zuerst bei 187,5⁰ zu einer öligen Flüssigkeit, die beim Erkalten kristallinisch erstarrt. Bei fortgesetztem Erhitzen zersetzt sie sich, die Masse wird rötlich, gibt ein Sublimat von Benzoesäure und entwickelt anfangs einen eigentümlichen, angenehmen Heugeruch und später einen Geruch nach Blausäure. Durch dieses Verhalten wie auch durch die Kristallform und die Unlöslichkeit in Petroleumäther unterscheidet sich die Hippursäure leicht von der Benzoesäure. Mit dieser Säure hat sie dagegen die Reaktion von LÜCKE gemeinsam; d. h. nach Eindampfen mit starker Salpetersäure zur Trockne und Erhitzen des mit Sand verriebenen Rückstandes in einem Glasröhrchen entwickelt sie einen intensiven, bittermandelähnlichen Geruch von Nitrobenzol. Die Hippursäure gibt mit Basen in den meisten Fällen kristallisierende Salze. Die Verbindungen mit Alkalien und alkalischen Erden sind in Wasser und Alkohol löslich. Die Silber-, Kupfer- und Bleisalze sind in Wasser schwer löslich, das Eisenoxydsalz ist unlöslich.

Die Darstellung der Hippursäure geschieht am besten aus frischem Pferde- oder Kuhharn. Man kocht den Harn einige Minuten mit überschüssiger Kalkmilch. Aus der warm filtrierten, konzentrierten und dann abgekühlten Flüssigkeit fällt man die Hippursäure durch Zusatz von überschüssiger Salzsäure. Die stark gepreßten Kristalle löst man in Kalkmilch unter Aufkochen, verfährt dann wie oben und fällt die Hippursäure zum zweiten Male aus dem stark konzentrierten Filtrate mit Salzsäure. Die Kristalle werden durch Umkristallisieren und (wenn nötig) Entfärben mit Tierkohle gereinigt.

Die quantitative Bestimmung der Hippursäure im Harn kann nach BUNGE und SCHMIEDEBERG, nach Ansäuern von dem in Wasser gelösten Rückstande des alkoholischen Harnextraktes und Extraktion der Hippursäure durch Ausschütteln mit Essigäther, durch Wägung der weiter gereinigten, kristallisierten Säure geschehen. Nach HENRIQUES und SÖRENSEN kann man den angesäuerten Harn direkt mit Essigäther ausschütteln, den Rückstand nach dem Verdunsten des Essigäthers mit Salzsäure kochen, um die Hippursäure in Benzoesäure und Glykokoll zu spalten, und dann die Stickstoffmenge des letzteren durch Formoltitrierung bestimmen. Andere, neuere Methoden sind von FOLIN und FLANDERS, von STEENBOCK und von HRYNTSCHAK, J. SNAPPER und E. LAQUEUR⁴ ausgearbeitet worden.

¹ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 6. ² Bioch. Journ. 12. ³ Bioch. Zeitschr. 145. ⁴ BUNGE und SCHMIEDEBERG, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 6; HENRIQUES und SÖRENSEN, Zeitschrift f. physiol. Chem. 64; FOLIN und FR. FLANDERS, Journ. of biol. Chem. 11; H. STEENBOCK ebenda 11; TH. HRYNTSCHAK, Bioch. Zeitschr. 43; SNAPPER und LAQUEUR, Bioch. Zeitschr. 145.

Phenazetursäure, $C_{10}H_{11}NO_3 = C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot HN \cdot CH_2 \cdot COOH$. Diese Säure, welche im Tierkörper durch eine Paarung der bei der Eiweißfäulnis entstehenden Phenyllessigsäure, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot COOH$, mit Glykokoll entsteht, ist von SALKOWSKI¹ aus Pferdeharn dargestellt worden, kommt aber wahrscheinlich auch im Menschenharn vor. Nach H. VASILIU² ist sie ein fast ebenso wichtiger Bestandteil des Pflanzenfresserharnes wie die Hippursäure.

Benzoessäure, $C_7H_5O_2 = C_6H_5 \cdot COOH$, ist im Kaninchen- und zuweilen auch in geringer Menge im Hundeharn (WEYL und v. ANREP) beobachtet worden. Von JAARVELD und STOKVIS und von KRONECKER wurde sie auch im Menschenharn bei Nierenleiden gefunden. Das Vorkommen der Benzoessäure im Harn scheint von einer fermentativen Zersetzung der Hippursäure herzuleiten sein. Bei gewissen Tieren — Schwein und Hund — sollen die Organe (die Nieren) nach SCHMIEDEBERG und MINKOWSKI ein besonderes Enzym, das Histozytm SCHMIEDEBERGS, enthalten, welches die Hippursäure unter Abscheidung von Benzoessäure spalten soll. Dieses Enzym, welches nach J. SMORODINZOW³ in verschiedenen Organen vorkommt, soll auch andere Derivate mit Aminosäuren, z. B. Benzoylamino-buttersäure, Benzoylleuzin, Glykochol- und Taurocholsäure u. a. spalten können.

Ätherschwefelsäuren. Bei der Eiweißfäulnis im Darne entstehen Phenole, als deren Muttersubstanz das Tyrosin zu betrachten ist, und ferner auch Indol und Skatol. Diese Stoffe, die zwei letztgenannten nachdem sie zu Indoxyl- bzw. Skatoxyl oxydiert worden, gehen nach einer Paarung mit Schwefelsäure als Ätherschwefelsäuren in den Harn über. Die wichtigsten dieser Äthersäuren sind Phenol- und Kresolschwefelsäure — früher auch phenolbildende Substanz genannt — Indoxyl- und Skatoxylschwefelsäure. Zu derselben Gruppe gehören auch: die im Menschenharn nur in sehr geringer Menge vorkommende Brenzkatechinschwefelsäure, die nach Vergiftung mit Phenol auftretende Hydrochinonschwefelsäure und wahrscheinlich auch andere, im Harn physiologisch vorkommende, noch nicht isolierte Äthersäuren. Die Ätherschwefelsäuren des Harnes sind von BAUMANN⁴ entdeckt und besonders studiert worden. Die Menge dieser Säuren im Menschenharn ist gering, Kuh- und Pferdeharn enthalten dagegen reichlichere Mengen davon. Nach den Bestimmungen von v. D. VELDEN schwankt die Menge der gepaarten Schwefelsäure im Menschenharn pro 24 Stunden zwischen 0,094 und 0,620 g. C. TOLLENS fand als Mittel 0,18 g. Das Verhältnis der Menge der Sulfatschwefelsäure A zu der Menge der gepaarten Schwefelsäure B bei Gesunden nimmt man gewöhnlich durchschnittlich gleich 10 : 1 an. Es zeigt aber, wie schon BAUMANN und HERTER⁵ und nach ihnen viele andere Forscher gefunden haben, so große Schwankungen, daß es kaum erlaubt ist, eine Mittelzahl als die normale anzunehmen. Nach Einnahme von Phenolen und gewissen anderen aromatischen Substanzen, wie auch bei reichlicher Fäulnis innerhalb des Organismus, nimmt die Ausscheidung der Ätherschwefelsäuren stark zu. Umgekehrt wird sie herabgesetzt durch alles, was die Eiweißfäulnis im Darne hemmt oder herabdrückt. Aus diesem Grunde kann sie durch Kohlehydrate und einseitige Milchnahrung⁶ stark herabgedrückt werden. Auch durch gewisse Arzneimittel, die eine antiseptische Wirkung haben, ist es in einzelnen Fällen gelungen, die Darmfäulnis und die Ätherschwefelsäureausscheidung herabzudrücken, doch sind die Angaben hierüber nicht einstimig⁷.

Für das Studium der Intensität der Darmfäulnis unter verschiedenen Verhältnissen hat man im allgemeinen großes Gewicht auf die Relation zwischen Gesamtschwefelsäure und gepaarter Schwefelsäure oder zwischen der letzteren und der Sulfatschwefelsäure gelegt. Mit Recht haben indessen mehrere Forscher scharf hervorgehoben, daß diese Relation von untergeordnetem Werte ist und daß man vielmehr die absoluten Werte zu beachten

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 9. ² Mitteil. d. landw. Inst. Breslau 4. ³ WEYL und v. ANREP, Zeitschr. f. physiol. Chem. 4; JAARVELD und STOKVIS, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 10; KRONECKER ebenda 16; SCHMIEDEBERG ebenda 14, 379; MINKOWSKI ebenda 17; SMORODINZOW, Zeitschr. f. physiol. Chem. 124. ⁴ PFLÜGERS Arch. 12 u. 13. ⁵ v. D. VELDEN, VIRCHOWS Arch. 70; TOLLENS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 67; HERTER ebenda 1. ⁶ Die einschlägige Literatur findet man bei K. SCHMITZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 19. Vgl. auch F. P. UNDERHILL und G. E. SIMPSON, Journ. of biol. Chem. 44. ⁷ Literatur bei M. MOSSE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 23.

hat. Hierzu ist indessen zu bemerken, daß auch die absoluten Werte für die gepaarte Schwefelsäure so stark schwanken, daß wir gegenwärtig keine, sei es obere oder untere, Grenze für die normalen Werte sicher angeben können. Die Ätherschwefelsäuren liefern übrigens kein brauchbares Maß für die Stärke der Fäulnisprozesse im Darne aus dem Grunde, daß sowohl die Phenole wie das Indol und Skatol zum Teil auch als Glukuronsäuren ausgeschieden werden. Ein viel besseres Maß für die Intensität der Darmfäulnis liefert die Bestimmung der Phenole und des Indikans.

Als Organ für die Synthese der Ätherschwefelsäuren wird allgemein die Leber betrachtet. Die Frage inwieweit diese Synthese mit Hilfe von präformierten, von außen zugeführten Sulfaten oder von endogen in dem Körper aus organischen schwefelhaltigen Substanzen gebildeter Schwefelsäure zustande kommt, ist Gegenstand strittiger Ansichten¹.

Phenol- und p-Kresolschwefelsäure, $C_6H_5 \cdot O \cdot SO_2 \cdot OH$ und

$C_6H_4 \begin{cases} O \cdot SO_2 \cdot OH \\ CH_3 \end{cases}$. Diese Säuren finden sich als Alkalisalze im Harne des Men-

schen, in welchem auch Orthokresol nachgewiesen worden ist. Die Menge der Kresolschwefelsäure ist etwas größer als die der Phenolschwefelsäure. Bei quantitativen Bestimmungen wurden früher allgemein die zwei aus den Äthersäuren frei gemachten Phenole nicht gesondert, sondern gemeinschaftlich als Tribromphenol bestimmt. Die Menge Phenole, welche unter solchen Verhältnissen aus den Ätherschwefelsäuren des Harnes sich abscheiden läßt, beträgt nach MUNK pro 24 Stunden 17—51 mg. In neun von ihnen untersuchten Fällen fanden SIEGFRIED und ZIMMERMANN² in dem Harne gesunder Studenten pro 1500 ccm Harn als Mittel 44,6 mg Phenole, darunter 26 mg Kresol und 18,6 mg Phenol. Nach Einnahme von Phenol, welches zum Teil innerhalb des Organismus durch eine Synthese in Phenolätherschwefelsäure, daneben aber in Brenzkatechin- und Hydrochinonschwefelsäure wie auch in Phenolglukuronsäure übergeht, wird die Menge der Ätherschwefelsäuren im Harne auf Kosten der Sulfatschwefelsäure bedeutend vermehrt. Dasselbe gilt, wie oben erwähnt, auch für die Ausscheidung anderer Phenole. Das Kresol geht dabei bei Hunden nach SIEGFRIED und ZIMMERMANN³ zu großem Teil in Phenol über.

Nach FOLIN und DENIS⁴ soll indessen die Gesamtmenge der Phenole bedeutend größer sein, nämlich 0,3—0,5 g in 24 Stunden, und von dieser Menge soll der größte Teil 50—90% nicht als Ätherschwefelsäure, sondern als freie Phenole vorhanden sein. Ähnliches gilt auch für Kinder und Tiere. Auch nach Zufuhr von Benzol wird der größte Teil als freies Phenol ausgeschieden und nur ein kleinerer Teil wird als Ätherschwefelsäure gebunden. H. DUBIN⁵, welcher die Menge der Phenole nach der kolorimetrischen Methode von FOLIN bestimmte, fand ebenfalls (beim Hunde) den größten Teil der Phenole in nicht gebundenem Zustand. Nach F. TISDALL, welcher durch Ätherextraktion die Phenole im Harne bestimmte, sind die Werte viel niedriger als die von FOLIN und DENIS erhaltenen, und die nach ihrer Methode erhaltenen hohen Werte sollen von anderen, noch unbekanntem Stoffen, die mit dem Phenolreagenze reagieren, herrühren.

Eine vermehrte Ausscheidung der Phenolätherschwefelsäuren kommt bei lebhafterer Darmfäulnis bei Stauungen des Darminhaltes, wie bei Ileus, diffuser Peritonitis mit Atonie des Darmes oder tuberkulöser Enteritis, nicht aber nach den meisten Angaben bei einfacher Obstruktion vor. Ebenso ist die Ausscheidung bei der Resorption von Fäulnisprodukten aus eitrigem Geschwüren oder Abszessen anderswo im Körper vermehrt. Bei verschiedenen anderen Krankheitszuständen hat man auch in einzelnen Fällen hohe Werte für die Phenol-ausscheidung gefunden.

¹ Vgl. T. HELE, Bioch. Journ. 18; mit G. SHIPLE, J. MULDOON und C. P. SHERWIN, Journ. of biol. Journ. 60. ² MUNK, PFLÜGERS Arch. 12; M. SIEGFRIED und R. ZIMMERMANN, Bioch. Zeitschr. 34. ³ Ebenda 46. ⁴ Journ. of biol. Chem. 22. ⁵ Ebenda 26; F. TISDALL ebenda 44.

Die Alkalisalze der Phenol- und Kresolschwefelsäuren kristallisieren in weißen, perlmutterglänzenden Blättchen, welche in Wasser ziemlich leicht löslich sind. Sie werden von siedendem, nur wenig aber von kaltem Alkohol gelöst. Beim Sieden mit verdünnten Mineralsäuren werden sie in Schwefelsäure und die entsprechenden Phenole zerlegt. Dieselbe Zersetzung kann auch durch das von C. NEUBERG und K. KURONO¹ zuerst in Takadiastase, dann aber auch in Muskeln, Nieren und auch in der Leber² gefundene Enzym Sulfatase bewirkt werden. Die Sulfatase spaltet nicht nur die im Harn vorkommenden Phenolschwefelsäuren, sondern auch die Indoxylschwefelsäure und mehrere zu der aromatischen Reihe gehörende Ätherschwefelsäuren, während sie auf die ätherschwefelsauren Salze der aliphatischen Reihe ohne Wirkung ist.

Die Phenolschwefelsäuren sind von BAUMANN synthetisch aus Kaliumpyrosulfat und Phenol- bzw. p-Kresolkalium dargestellt worden. Bezüglich ihrer Darstellung aus dem Harn, welche nach einer ziemlich komplizierten Methode geschieht, kann, wie auch bezüglich der allgemein bekannten Phenolreaktionen, auf ausführlichere Handbücher verwiesen werden. Die quantitative Bestimmung der Phenole aus diesen Ätherschwefelsäuren führt man nunmehr gewöhnlich nach der folgenden Methode aus.

Methode von KOSSLER und PENNY mit der Modifikation von NEUBERG³. Das dieser Methode zugrunde liegende Prinzip ist folgendes. Man setzt zu der phenolhaltigen Flüssigkeit erst $\frac{n}{10}$ Natronlauge bis zu ziemlich stark alkalischer Reaktion hinzu, erwärmt die Flüssigkeit in einer mit einem Glasstöpsel verschließbaren Flasche im Wasserbade und läßt dann $\frac{n}{10}$ Jodlösung in überschüssiger, genau abgemessener Menge zufließen. Es entsteht hierbei zuerst Jodnatrium und Natriumhypoiodit, welches letzteres dann mit dem Phenol nach folgendem Schema Trijodphenol bzw. Trijodkresol gibt: $C_6H_5OH + 3NaOJ = C_6H_2J_3.OH + 3NaOH$. Nach dem Erkalten wird mit Schwefelsäure angesäuert, und man bestimmt darauf das überschüssige, nicht verbrauchte Jod durch Titration mit $\frac{n}{10}$ Natriumthiosulfatlösung. Dieses Verfahren eignet sich ebensogut zur Bestimmung des Parakresols. Von der verbrauchten $\frac{n}{10}$ Jodlösung zeigt 1 ccm 1,5670 mg Phenol oder 1,8018 mg Kresol an. Da die Bestimmung keinen Einblick in die wechselseitigen Mengenverhältnisse der zwei Phenole gewährt, muß natürlich die verbrauchte Jodmenge auf eines der beiden Phenole berechnet werden. Behufs der Ausführung der obenerwähnten Bestimmung muß indessen der genügend konzentrierte, mit Schwefelsäure angesäuerte Harn vorerst destilliert und die Destillate einer umständlichen Reinigung durch Bleifällung und wiederholte Destillation (nach NEUBERG) unterworfen werden. Bezüglich der Ausführung wird auf größere Handbücher hingewiesen.

Zur getrennten Bestimmung von Phenol und Parakresol im Harn haben SIEGFRIED und ZIMMERMANN⁴ ein besonderes Verfahren ausgearbeitet. Das Prinzip desselben besteht in der Ausführung der zwei folgenden Bestimmungen. 1. Man bestimmt die Menge Brom, welche zur Überführung des Phenols und Kresols in Tribromphenol und Tribromkresol nötig ist. 2. Man bestimmt die Menge Brom, welche unter genau einzuhaltenden Bedingungen zur Überführung des Phenols in Tribromphenol und des Kresols in Dibromkresol notwendig war, und aus den so gefundenen Gewichtsmengen Brom (B₁ und B₂) kann man dann die Gewichtsmengen Phenol und Kresol berechnen. Hierüber wie auch über die erforderlichen Lösungen und die Ausführung vgl. man das Original.

Die kolorimetrische Bestimmung nach FOLIN und DENIS⁵ basiert darauf, daß die Phenole mit einer Lösung von Phosphorwolfram-Phosphormolybdänsäure bei Gegenwart von einer hinreichenden Menge Natriumkarbonat eine blaue Lösung geben. Die Harnsäure muß vorher mit Silberlaktat und Milchsäure und Spuren von Eiweiß mit kolloidaler Eisenlösung entfernt werden. Die freien Phenole und die Gesamtphenole (nach Sieden mit Chlorwasserstoffsäure) werden gesondert bestimmt und die gebundenen als Differenz berechnet. Das

¹ Bioch. Zeitschr. 140, 142 u. 144. ² Vgl. NEUBERG, Naturwissenschaften 12, wo auch seine Mitarbeiter K. LINHARDT und J. NOGUCHI zitiert sind. ³ KOSSLER und PENNY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 17; C. NEUBERG ebenda 27. ⁴ Bioch. Zeitschr. 29, 34, 38 u. 70. ⁵ l. c.

Reagens ist äußerst empfindlich, reagiert aber nicht nur mit Phenolen, sondern auch (außer mit Harnsäure) mit Tyrosin und mehreren anderen Stoffen.

Die Methoden zur gesonderten Bestimmung der gepaarten Schwefelsäure und der Sulfatschwefelsäure sollen später, bei Besprechung der Methoden zur Bestimmung der Schwefelsäure des Harnes, abgehandelt werden.

Brenzkatechinschwefelsäure (und Brenzkatechin). Von BAUMANN ist diese Säure im Pferdeharn in ziemlich reichlicher Menge gefunden worden. Im Menschenharn kommt sie nur in äußerst geringer Menge und vielleicht nicht konstant vor; in reichlicherer Menge findet sie sich im Harn nach Einnahme von Phenol, Brenzkatechin oder Protokatechinsäure.

Bei ausschließlicher Fleischkost kommt diese Säure nicht im Harn vor und sie dürfte deshalb aus dem Pflanzenreiche stammen. Wahrscheinlich rührt sie von der Protokatechinsäure her, welche nach PREUSSE zum Teil als Brenzkatechinschwefelsäure in den Harn übergeht. Zum Teil kann die Säure auch vielleicht von innerhalb des Organismus oxydiertem Phenol herrühren (BAUMANN und PREUSSE)¹.

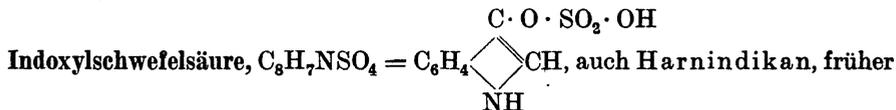
Brenzkatechin oder o-Dioxybenzol, $C_6H_4(OH)_2$, wurde zum ersten Male von EBSTEIN und MÜLLER in dem Harn eines Kindes beobachtet. Der zuerst von BÖDEKER² im Menschenharn gefundene, reduzierende Stoff Alkapton, welcher lange Zeit als mit dem Brenzkatechin identisch betrachtet wurde, dürfte wohl immer Homogentisinsäure gewesen sein (vgl. unten).

Das Brenzkatechin kristallisiert in Prismen, die in Alkohol, Äther und Wasser löslich sind. Es schmilzt bei 102–104° C und sublimiert in glänzenden Blättchen. Die wässrige Lösung nimmt bei Gegenwart von Alkali Sauerstoff aus der Luft auf, wird grün, braun und schließlich schwarz. Versetzt man eine sehr verdünnte Eisenchloridlösung mit Weinsäure, macht sie darauf mit Ammoniak alkalisch und setzt dann dieses Reagens zu einer wässrigen Brenzkatechinlösung, so erhält man eine violette oder kirschrote Flüssigkeit, die beim Übersättigen mit Essigsäure grün wird. Das Brenzkatechin wird von Bleiazetat gefällt. Es reduziert eine ammoniakalische Silberlösung bei Zimmertemperatur und reduziert alkalische Kupferoxydlösung in der Wärme, dagegen nicht Wismutoxyd.

Ein Brenzkatechinhaltiger Harn wird an der Luft, besonders bei alkalischer Reaktion, bald dunkel und reduziert alkalische Kupferoxydlösung in der Wärme. Zum Nachweis des Brenzkatechins konzentriert man den Harn, wenn nötig, filtriert, kocht nach Zusatz von Schwefelsäure zur Entfernung des Phenols und schüttelt nach dem Erkalten wiederholt mit Äther aus. Von den vereinigten Ätherauszügen wird der Äther abdestilliert. Den Rückstand neutralisiert man mit Bariumkarbonat und schüttelt wiederum mit Äther. Das nach dem Verdunsten des Äthers zurückbleibende Brenzkatechin kann durch Kristallisation aus Benzol gereinigt werden.

Hydrochinon oder p-Dioxybenzol, $C_6H_4(OH)_2$, kommt oft nach Gebrauch von Phenol im Harn vor (BAUMANN und PREUSSE). Durch seine Zersetzungsprodukte bedingt es hauptsächlich die dunkle Farbe, welche solcher Harn, sog. „Karbolfarn“, an der Luft annimmt. Als normaler Harnbestandteil kommt das Hydrochinon nicht, wohl aber nach Verabreichung von Hydrochinon, vor; nach LEWIN soll es als Ätherschwefelsäure in den Harn des Kaninchens, als Zersetzungsprodukt des Arbutins, übergehen können. Es kann auch nach BASS³ als Hydrochinonglukuronsäure in den Harn übergehen.

Das Hydrochinon bildet rhombische Kristalle, die in heißem Wasser, in Alkohol und Äther leicht löslich sind. Es schmilzt bei 169° C. Es reduziert wie das Brenzkatechin leicht Metalloxyde. Gegen Alkalien verhält es sich wie dieses, wird aber nicht von Bleiazetat gefällt. Durch Eisenchlorid und andere Oxydationsmittel wird es zu Chinon oxydiert, welches letzteres an seinem eigentümlichen Geruche erkannt wird. Der Nachweis der Hydrochinonschwefelsäure im Harn geschieht nach demselben Prinzip wie derjenige der Brenzkatechinschwefelsäure.



Uroxanthin (HELLER) genannt, kommt in dem Harn, wie G. HOPPE-SEYLER⁴ durch Darstellung des Salzes aus Menschenharn gezeigt hat, als Alkalisalz vor. Diese Säure ist die Muttersubstanz des größten Teils des Harnindigos. Als Maß der im Harn vorkommenden Menge Indoxylschwefelsäure (und Indoxylglukuron-

¹ BAUMANN und HERTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1; PREUSSE ebenda 2; BAUMANN ebenda 3. ² EBSTEIN und JULIUS MÜLLER, VIRCHOWS Arch. 62; C. BÖDEKER, Zeitschr. f. rat. Med. (3) 7. ³ LEWIN, VIRCHOWS Arch. 92; BASS, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 10. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 97.

säure) betrachtet man die Menge Indigo, welche aus dem Harn abgeschieden werden kann. Diese Menge beträgt nach JAFFÉ für den Menschen 5—20 mg und nach MAILLARD¹ 0,9—37,6 mg pro 24 Stunden. Der Pferdeharn enthält etwa 25mal so viel indigobildende Substanz wie der Menschenharn.

Ursprung. Die Indoxylschwefelsäure stammt aus dem Indol, welches im Körper erst zu Indoxyl oxydiert wird und dann mit der Schwefelsäure sich paart aber auch Indoxylglukuronsäure liefert. Nach subkutaner Injektion von Indol wird die Indikanausscheidung sehr bedeutend gesteigert (JAFFÉ, BAUMANN und BRIEGER u. a.). Ebenso wird sie bei Tieren durch Einführung von Orthonitrophenylpropionsäure vermehrt (G. HOPPE-SEYLER). C. NEUBERG und E. SCHWENK² haben aus dem Harn eines Hundes nach Verfütterung von Indol die Indoxylglukuronsäure als Bariumdoppelsalz isoliert. Das Indol wird bei der Eiweißfäulnis gebildet, und aus der Fäulnis der eiweißreichen Sekrete im Darne erklärt sich auch das Vorkommen des Indikans im Harn beim Hungern. Von Leim wird dagegen die Indikanausscheidung nicht vermehrt.

Eine abnorm vermehrte Indikanausscheidung kommt bei solchen Krankheitsprozessen vor, welche mit Unwegsamkeit des Dünndarmes und einer infolge der lebhafteren Darmfäulnis reichlicheren Indolbildung im Darne einhergehen. Eine solche vermehrte Indikanausscheidung kommt, wie zuerst JAFFÉ zeigte, bei Unterbindung des Dünndarmes, nicht aber des Dickdarmes, bei Hunden vor, eine Beobachtung, welche später durch die Versuche von ELLINGER und PRUTZ mit „Gegenschaltung“ von Darmschlingen noch weiter bestätigt wurde. ELLINGER und PRUTZ³ trennten bei Hunden eine Darmschlinge aus der Kontinuität, vereinigten ihr unteres Ende mit dem zuführenden, ihr oberes mit dem abführenden Darmlumen und erzeugten also durch die Antiperistaltik des gegengeschalteten Darmstückes eine Störung in der Fortbewegung des Darminhaltes. Es zeigte sich hierbei, daß Hindernisse im Dünndarme hohe Indikanausscheidung zur Folge hatten, während dagegen Hindernisse im Dickdarme keine solche Wirkung zeigten.

Wie die im Darne kann auch die in anderen Organen und Geweben des Körpers verlaufende Eiweißfäulnis eine Vermehrung des Harnindikans herbeiführen. Einige Forscher, BLUMENTHAL, ROSENFELD und LEWIN, glaubten zeigen zu können, daß vermehrte Indikanausscheidung auch ohne Fäulnis durch einen vermehrten Gewebezzerfall im Hunger und nach Phlorrhizinvergiftung auftreten kann, eine Ansicht, die indessen von anderen Forschern, P. MAYER, SCHOLZ und ELLINGER lebhaft bekämpft wurde⁴. Das Indol entsteht, wie es scheint, nicht beim Abbau des Eiweißes im Tierkörper aus dem Tryptophan als Zwischenstufe, wohl aber durch Fäulnis des letzteren im Darne. GENTZEN⁵ hat auch gezeigt, daß das Tryptophan, subkutan oder per os in den Körper eingeführt, nicht zu Indikanurie führt, wohl aber, wenn es im Dickdarme der bakteriellen Zersetzung anheimfällt. Auch die Angaben über Indikanausscheidung nach Oxalsäurevergiftung divergieren wesentlich. Nach Vergiftung mit Oxalsäure fanden HARNACK und v. LEYEN eine vermehrte Indikanausscheidung, und MORACZEWSKI glaubte bei Diabetes einen bestimmten Parallelismus zwischen Indikan- und Oxalsäuremenge konstatieren zu können. SCHOLZ dagegen erhielt, im Gegensatz zu HARNACK, durch Oxalsäure keine Erhöhung der Indikanmenge. Nach MORACZEWSKI⁶ soll man überall, wo große Indikanmengen vorkommen — bei

¹ JAFFÉ, PFLÜGERS Arch. 3; MAILLARD, Journ. de Physiol. et de Pathol. 12. ² JAFFÉ, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1872; BAUMANN und BRIEGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 3; G. HOPPE-SEYLER ebenda 7 u. 8. Vgl. auch PORCHER und HERVIEUX, Journ. de Physiol. 7; NEUBERG und SCHWENK, Bioch. Zeitschr. 79. ³ JAFFÉ, VIRCHOWS Arch. 70; ELLINGER und PRUTZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 38. ⁴ Literatur bei H. SCHOLZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 38. ⁵ M. GENTZEN, Über die Vorstufen des Indols bei der Eiweißfäulnis im Tierkörper, Inaug.-Dissert., Königsberg 1904. ⁶ HARNACK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 29; SCHOLZ l. c.; MORACZEWSKI, Zentralbl. f. inn. Med. 1903 und Zeitschr. f. klin. Med. 79.

Leber- und Blutkrankheiten, Nierenleiden und Kachexien — auch eine gesteigerte Harnsäureausscheidung finden und bei Gesunden soll das Fett regelmäßig sowohl die Harnsäure- wie die Oxalsäure- und Indikanausscheidung steigern. Bei vermehrter Indikanausscheidung ist auch die Phenolausscheidung fast regelmäßig vermehrt. Ein phenolreicher Harn ist dagegen nicht immer reich an Indikan.

Die Indikanausscheidung wird, wie oben erwähnt, durch Einführung von Indol, aber auch von Indoxyl oder Indoxylkarbonsäure vermehrt. Die Indolkarbonsäure liefert dagegen nach PORCHER und HERVIEUX¹ auffallenderweise nicht Indikan, sondern ein anderes Chromogen. BENEDICENTI hat ferner gezeigt, daß Indigblau oder damit analoge blaue oder grüne Farbstoffe nur aus solchen Indolabkömmlingen entstehen, in welchen, wie in N-Methyl-

indol ($C_6H_4 \begin{array}{c} \text{CH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \cdot \text{CH}_3 \end{array}$), α -Naphtindol ($C_{10}H_6 \begin{array}{c} \text{CH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{NH} \end{array}$) oder N-Methylindolin $C_6H_4 \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \cdot \text{CH}_3 \end{array}$ die

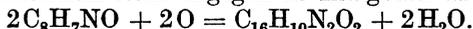
Wasserstoffatome der beiden Methingruppen nicht alkylsubstituiert sind. Aus solchen Derivaten, in welchen ein oder zwei Wasserstoffatome alkylsubstituiert sind, wie z. B. Skatol $C \cdot \text{CH}_3$

und α -Methylindol, Dimethylindol ($C_6H_4 \begin{array}{c} \text{C} \cdot \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{NH} \end{array}$) und Bz. 3, P. 2-Dimethylindol

($\text{CH}_3 \cdot C_6H_3 \begin{array}{c} \text{CH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{NH} \end{array} \text{C} \cdot \text{CH}_3$) entstehen dagegen rote Farbstoffe, ein Verhalten, welches auch

PORCHER und HERVIEUX¹ für mehrere alkylsubstituierte Indole beobachtet haben.

Das Kaliumsalz der Indoxylschwefelsäure, welches zuerst von BAUMANN und BRIEGER aus dem Harne mit Indol gefütterter Hunde rein dargestellt wurde, ist später von BAUMANN und THESEN² in der Weise synthetisch dargestellt worden, daß sie erst durch Schmelzen von Phenylglyzin-Orthokarbonsäure mit Alkali das Indoxylalkali und dann aus diesem mit Kaliumpyrosulfat das indoxylschwefelsaure Salz darstellten. Es kristallisiert in farblosen glänzenden Tafeln oder Blättchen, welche in Wasser leicht, in Alkohol weniger leicht löslich sind. Von Mineralsäuren wird es in Schwefelsäure und Indoxyl gespalten, welche letzteres bei Luftabschluß in einen roten Körper, bei gleichzeitiger Anwesenheit von Oxydationsmitteln dagegen in Indigblau übergeht:



Auf diesem letzteren Verhalten gründet sich der Nachweis des Indikans.

Bezüglich der ziemlich umständlichen Darstellung der Indoxylschwefelsäure als Kalisalz aus dem Harne muß auf ausführlichere Handbücher verwiesen werden. Zum Nachweis des Harnindikans dienen die folgenden Methoden von JAFFÉ-OBERMAYER und von JOLLES, welche auch eine approximative Schätzung der Indikantmenge gestatten.

Indikanprobe nach JAFFÉ-OBERMAYER. Als Oxydationsmittel hat JAFFÉ Chlorkalk benutzt, während OBERMAYER Eisenchlorid verwendet³ und von anderen Kupfersulfat, Kaliumpermanganat, Kaliumbichromat, Alkalichlorat und Hydroperoxyd vorgeschlagen und verwendet worden sind. Mit dem OBERMAYERSchen Reagenze wird die Probe in folgender Weise ausgeführt.

Der sauer reagierende, widrigenfalls mit Essigsäure schwach angesäuerte Harn wird mit Bleiessig, 1 ccm auf je 10 ccm Harn, gefällt. 20 ccm des Filtrates werden in einem Reagenzglas nach Zusatz von 2–3 ccm Chloroform mit dem gleichen Volumen einer reinen, konzentrierten Salzsäure (spez. Gewicht 1,19), welche im Liter 2–4 g Eisenchlorid enthält, gemischt und unmittelbar darauf stark durchgeschüttelt. Das Chloroform färbt sich dabei, je nach dem Indikangehalte, allmählich schwächer

¹ Die Arbeiten von PORCHER und HERVIEUX findet man in Compt. Rend. 145, Compt. rend. soc. biol. 62 und Bull. soc. chim. (4) 1; BENEDICENTI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 53 und Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1903, Supplbd. (SCHMIEDEBERG-Festschrift). ² BAUMANN mit BRIEGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 3, mit THESEN ebenda 23. ³ JAFFÉ, PFLÜGERS Arch. 3; OBERMAYER, Wien. klin. Wochenschr. 1890.

oder stärker blau von gelöstem Indigblau. Neben Indigblau wird leicht etwas Indigrot gebildet, dessen Entstehung man in verschiedener Weise erklärt hat. Die Menge davon wird größer, wenn die Oxydation langsam verläuft und namentlich, wenn die Zersetzung in der Wärme geschieht (man vgl. hierüber die Arbeiten von ROSIN, BOUMA, WANG, MAILLARD, ELLINGER und HERVIEUX ¹).

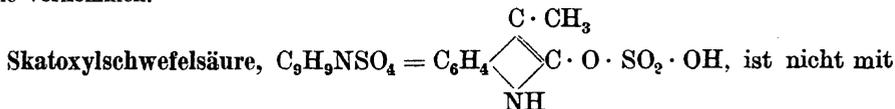
Nach ELLINGER kann eine der Quellen der Indigrotbildung die sein, daß bei der Einwirkung des Reagenzes durch Überoxydation des Indoxyls etwas Isatin entsteht, welches mit Indoxyl in der salzsauren Lösung Indigrot bildet. MAILLARD dagegen ist der Ansicht, daß die blaue Substanz, welche aus dem mit Salzsäure vermischtem Harne von Chloroform aufgenommen wird, nicht Indigotin (Indigblau), sondern eine andere, von ihm „Hemiindigotin“ genannte Substanz ist, die in alkalischem Mittel fast sogleich zu Indigotin polymerisiert wird, bei saurer Reaktion dagegen in Indirubin (Indigorot) übergeht.

Die Chloroformlösung des Indigos kann auch zur quantitativen Bestimmung teils kolorimetrisch nach KRAUSS und ADRIAN, durch Vergleich mit einer Chloroformindigolösung von bekanntem Gehalt, und teils durch Titration des Indigos als Indigosulfosäure mit Kaliumpermanganat nach WANG u. a. benutzt werden. Über die sicherste und zuverlässigste Bestimmungsmethode und namentlich über die Frage, ob und wie der Indigorückstand auszuwaschen ist (vgl. WANG, BOUMA, ELLINGER und SALKOWSKI ²), hat man sich jedoch nicht einigen können, und aus dem Grunde wird hier nur auf die Arbeiten der oben zitierten Forscher hingewiesen.

Auf Grund der Schwierigkeiten, welche aus der Bildung von Indirubin neben dem Indigotin entstehen, hat BOUMA empfohlen, sämtliches Indoxyl durch Kochen des Harnes mit isatinhaltiger Salzsäure in Indirubin umzuwandeln. Das Indirubin kann dann in Chloroform aufgenommen und, nach Reinigung des Chloroformrückstandes, durch Titration mit Kaliumpermanganat und Schwefelsäure bestimmt werden. OERUM ³ hat auch eine, auf dem Verfahren von BOUMA gegründete kolorimetrische Bestimmungsmethode ausgearbeitet. Mit dem Verfahren von BOUMA konnte JOLLES keine befriedigenden Resultate erhalten.

Die Reaktion von JOLLES ⁴ beruht darauf, daß bei Gegenwart von Thymol und eisenchloridhaltiger Chlorwasserstoffsäure durch Oxydation 4-Zymol-2-Indolindolignon gebildet wird, dessen Verbindung mit Chlorwasserstoffsäure in Chloroform mit schön violetter Farbe löslich ist. Man versetzt 10 ccm Harn mit 1 ccm einer 5%igen alkoholischen Thymollösung und schüttelt um. Hierauf fügt man etwa 10 ccm einer rauchenden Salzsäure, die 5 g Eisenchlorid pro 1 Liter enthält, hinzu, schüttelt sorgfältig und läßt 15 Minuten stehen. Dann fügt man ungefähr 4 ccm Chloroform hinzu und extrahiert durch wiederholtes sanftes Schütteln, wobei das Chloroform sich intensiv violett färbt. Diese Probe, welche weit empfindlicher als alle frühere ist, gestattet den Nachweis von 0,0032 mg Indikan in 10 ccm Harn. Das Verfahren kann auch zu kolorimetrischer Indikanbestimmung benutzt werden, wobei jedoch nicht die Chlorwasserstoffverbindung, sondern das Indolignon mit einer Standardlösung von 0,01 g 4-Zymol-2-Indolindolignon in 100 ccm Chloroform verglichen wird (siehe das Original). Statt des Thymols kann man auch α -Naphthol anwenden, wobei das Chloroform intensiv blaufärbt wird.

Freies Indigo, und zwar sowohl Indirubin wie Indigotin, kommen in seltenen Fällen in dem unzersetzten Harne vor. Solche Fälle sind in neuerer Zeit von GRÖBER und WANG beobachtet worden. Nach STEENSMAS ⁵ sollen auch fast immer Spuren von freiem Indol im Harne vorkommen.



Sicherheit als Bestandteil des normalen Harnes dargestellt worden, wogegen die Darstellung ihres Alkalisalzes aus diabetischem Harne einmal OTTO gelungen sein soll. Vielleicht kommt das Skatoxyl in normalem Harne als eine gepaarte

¹ Die Literatur findet man bei MAILLARD, Zeitschr. f. physiol. Chem. 41. ² KRAUSS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18; ADRIAN ebenda 19; WANG ebenda 25; ELLINGER ebenda 38 u. 41; SALKOWSKI ebenda 42. ³ BOUMA, Zeitschr. f. physiol. Chem. 32; OERUM ebenda 45. ⁴ Ebenda 94 u. 95. ⁵ GRÖBER, Münch. med. Wochenschr. 1904; WANG, SALKOWSKI-Festschrift 1904; STEENSMAS, MALYS Jahresb. 40, 314.

Glukuronsäure vor (MAYER und NEUBERG)¹, und jedenfalls nimmt man recht allgemein in dem Harn das Vorkommen von Skatolchromogenen an, aus welchen bei der Zersetzung mit starker Säure und einem Oxydationsmittel rote oder rotviolette Farbstoffe entstehen.

Die Skatoxylschwefelsäure stammt, wenn sie überhaupt im Harn vorkommt, aus bei der Fäulnis im Darne gebildetem Skatol, welches nach der Oxydation zu Skatoxyl mit Schwefelsäure sich paart. Daß in den Körper eingeführtes Skatol wenigstens zum Teil in den Harn als eine Ätherschwefelsäure übergeht, ist von BRIEGER gezeigt worden. Das Indol und das Skatol zeigen jedoch insoferne ein verschiedenes Verhalten, als, wenigstens beim Hunde, das Indol reichliche Mengen Ätherschwefelsäure, das Skatol dagegen nur unbedeutende Mengen davon gibt (MESTER)². Die Angaben hierüber sind indessen etwas strittig.

Die Bedingungen für die Entstehung des Indols und des Skatols bei der Eiweißfäulnis im Darne sind nach HERTER grundverschieden, indem Skatol durch andere Fäulnisbakterien als das Indol erzeugt wird. So bildet beispielsweise *Bacillus coli communis* zwar Indol, aber nur Spuren von Skatol, während das letztere durch gewisse anaerobe Fäulnisbakterien gebildet wird. Eine wichtige Zwischenstufe bei der Skatolbildung soll die Indolessigsäure (Skatolkarbonsäure nach SALKOWSKI) sein, welche auch in den Harn übergehen kann und nach HERTER das Chromogen des Uroroseins ist (vgl. unten).

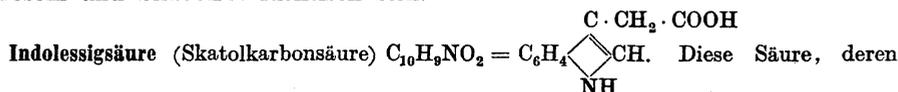
Das Kaliumsalz der Skatoxylschwefelsäure kristallisiert, es löst sich in Wasser, schwerer in Alkohol. Von Eisenchlorid wird die wässrige Lösung stark violett gefärbt. Von konzentrierter Salzsäure wird die Lösung rot und dann scheidet sich ein roter Niederschlag ab. Dieser Niederschlag (von Skatolrot) ist nach dem Waschen mit Wasser unlöslich in Äther, löst sich aber in Amylalkohol. Bei Destillation mit Zinkstaub entwickelt der rote Farbstoff einen starken Geruch nach Skatol.

Bei der JAFFÉSchen Indikanprobe färben sich „skatoxylhaltige“ Harnen schon bei Zusatz von starker Salzsäure dunkelrot bis violett; mit Salpetersäure färben sie sich kirschrot, mit Eisenchlorid und Salzsäure beim Erwärmen rot. Eine Rotfärbung des Harnes kann auch durch das Auftreten von Indigorot (Indirubin) bedingt sein, und eine Verwechslung mit diesem Farbstoffe kann also stattfinden. ROSIN³ hat sogar die Ansicht ausgesprochen, daß beim Menschen keine Skatolchromogene im Harn überhaupt vorkommen und daß die hierüber gemachten Angaben auf Verwechslung von sog. Skatolrot mit Indigorot oder Urorosein beruhen. Daß Skatolderivate im Menschenharn bisweilen vorkommen können, kann man jedoch nicht ganz leugnen, und um Verwechslung mit Indigorot zu vermeiden, hat man sich zu erinnern, daß das Indigorot sowohl in Chloroform wie in Äther löslich, das Skatolrot dagegen in beiden unlöslich ist. Das letztere löst sich dagegen in Amylalkohol und diese Lösung zeigt einen Absorptionsstreifen nahe an der Linie D, zwischen ihr und E, entsprechend $\lambda = 577 - 550$ (PORCHER und HERVIEUX)⁴.

Bezüglich einer möglichen Verwechslung von Skatolrot mit Urorosein ist daran zu erinnern, daß die Frage, ob Urorosein und Skatolrot denselben Farbstoff repräsentieren oder verschiedene Farbstoffe sind, noch eine offene ist. Das Chromogen des Uroroseins ist nach HERTER⁵ Indolessigsäure und das Urorosein soll nicht mit Skatolrot identisch sein. Nach ANNIE HOMER⁶ haben Skatolrot und Urorosein allerdings dasselbe Spektrum, aber sie sind nicht identisch, und das Skatolrot ist ein Gemenge von zwei Farbstoffen. Das Chromogen des Uroroseins ist nach ihr Indolazetursäure, die von Indolessigsäure im Darne stammt.

¹ OTTO, PFLÜGERS Arch. 33; MAYER und NEUBERG, Zeitschr. f. physiol. Chem. 29.
² BRIEGER, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 12 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 4, 414; MESTER, ebenda 12. ³ ROSIN, VIRCHOWS Arch. 123. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 45. ⁵ Journ. of biol. Chem. 4. ⁶ Ebenda 22.

Nach anderen Forschern, STAAL, GROSSER, PORCHER und HERVIEUX¹ sollen Urorosein und Skatolrot identisch sein.



Vorkommen im normalen Harn schon SALKOWSKI wahrscheinlich machte, tritt — wenn sie wirklich das Chromogen des sog. Uroroseins wäre und wenn also die über das Vorkommen des letzteren gewonnenen Erfahrungen auf sie übertragbar sind — bei besonderen Fäulnisvorgängen im Darne (HERTER) und bei verschiedenen Krankheiten, besonders bei kachektischen Zuständen, im Harn auf. Nach WECHSELMANN² kommt sie (richtiger das Urorosein) in Spuren im normalen Harn, reichlicher im Pferde- und besonders reichlich im Kuhharn vor. In den Tierkörper eingeführt, geht sie unverändert in den Harn über.

Die Säure kristallisiert in Blättchen, die bei 165° C schmelzen und bei stärkerem Erhitzen unter Kohlensäureabspaltung Skatol liefern. Die mit Salzsäure angesäuerte und mit ein wenig Eisenchlorid versetzte Lösung der Säure wird beim Sieden kirschrot. Mit etwas Säure und ein wenig Nitrit, ebenso wie mit Salzsäure und Chlorkalk, wird die Lösung rot, trübt sich und scheidet einen roten Farbstoff ab, welcher in Amylalkohol löslich ist und den oben erwähnten Streifen zwischen D und E gibt. Dieser rote Farbstoff soll Urorosein sein.

Urorosein hat NENCKI³ einen roten Farbstoff genannt, welcher unter den bei Besprechung der Indolessigsäure genannten Verhältnissen im Harn auftritt. Der Farbstoff ist nicht im Harn präformiert, sondern entsteht aus einem Chromogen (Indolessigsäure, Indolazeturssäure), wenn man den Harn mit konzentrierter Salzsäure ohne anderen Zusatz versetzt. Der Harn wird hierbei rot gefärbt. Von dem Indirubin unterscheidet sich das Urorosein wesentlich durch dieselben Eigenschaften wie das Skatolrot, mit dem es nach einigen identisch sein soll (vgl. oben).

Nephrorosein hat V. ARNOLD⁴ einen, dem Urorosein sehr nahestehenden Farbstoff genannt, welcher wie dieses aus einem Chromogen entsteht, wenn man den Harn mit Salpetersäure oder mit konzentrierter Salzsäure und ein wenig Natriumnitritlösung versetzt. Das Nephrorosein löst sich in Amylalkohol und zeigt im Spektrum einen Streifen zwischen h und F, von h bis ein wenig über die Mitte zwischen h und F sich erstreckend. Unter der Einwirkung des Lichtes wird es verändert und gibt zuletzt ein Band zwischen D und E, neben E. Der so erhaltene neue Farbstoff wird β -Urorosein genannt, zum Unterschied von dem gewöhnlichen Urorosein, α -Urorosein. Das Nephrorosein ist nicht in normalem Harn, sondern nur in gewissen pathologischen Fällen beobachtet worden.

Ein von DE JAGER bei Behandlung des Harnes mit Chlorwasserstoffsäure und Formol erhaltener Farbstoff scheint dem Urorosein und Nephrorosein nahe verwandt zu sein. Nach ELLINGER und FLAMAND⁵ gehört wahrscheinlich sowohl das Urorosein wie das Skatolrot zu der von ihnen dargestellten Gruppe der Triindylmethanfarbstoffe, welche sie aus β -Indolaldehyd durch Sieden in saurer Lösung erhielten. Hierbei entstand, wahrscheinlich durch Kondensation, die Leukobase $\text{HC} : (\text{C}_8\text{H}_6\text{N})_2$, welche den roten Farbstoff, $\text{HO} \cdot \text{C} : (\text{C}_8\text{H}_6\text{N})_2$, gibt.

Aromatische Oxysäuren. Bei der Eiweißfäulnis im Darne entstehen, aus dem Tyrosin als Zwischenstufe, die Paraoxyphenylelessigsäure und die Paraoxyphenylpropionsäure, welche beide zum allergrößten Teil unverändert in den Harn übergehen. Die Menge dieser Säuren ist gewöhnlich sehr klein. Sie wird aber unter denselben Verhältnissen wie die der Phenole vermehrt, und namentlich bei der akuten Phosphorvergiftung soll sie bedeutend vermehrt sein. Ein geringer Teil dieser Oxysäuren ist auch an Schwefelsäure gebunden.

Außer diesen beiden im Menschenharn regelmäßig vorkommenden Oxysäuren kommen im Harn bisweilen auch andere Oxysäuren vor. Hierher gehören die Homogentisinsäure bei Alkaptonurie, die im Kaninchenharn nach Verfütterung von Tyrosin von BLENDERMANN gefundene Oxyhydroparakumarsäure, die nach BAUMANN⁶ zuweilen im Pferdeharn auftretende Gallussäure und die bisher nur im Hundeharn gefundene Kynurensäure

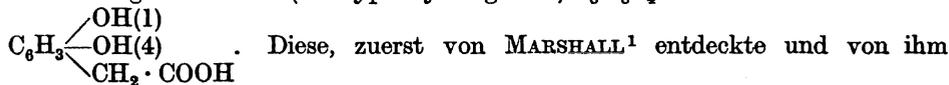
¹ STAAL, Zeitschrift f. physiol. Chem. 46; GROSSER ebenda 44; PORCHER und HERVIEUX ebenda 45, Compt. Rend. 138 und Journ. de Physiol. 7. ² SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 9; WECHSELMANN, zitiert nach Bioch. Zentralbl. 5, 784. ³ NENCKI und SIEBER, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 26. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 61 u. 71. ⁵ L. DE JAGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 61; A. ELLINGER und CL. FLAMAND ebenda 62. ⁶ BLENDERMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 6, 257; BAUMANN ebenda 6, 193.

(Oxychinolinkarbonsäure). Wenn auch nicht alle diese Säuren zu den physiologischen Harnbestandteilen gehören, so werden sie jedoch hier in einem Zusammenhange abgehandelt.

Die **Paraoxyphenylelessigsäure** $C_8H_8O_3 = HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot COOH$ und die **p-Oxyphenylpropionsäure** (Hydroparakumarsäure) $C_9H_{10}O_3 = HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ kristallisieren und sind beide in Wasser und in Äther löslich. Jene schmilzt bei 148° , diese bei 125° C. Beim Erwärmen mit dem MILLONschen Reagenze geben beide eine schön rote Farbe.

Zum Nachweis dieser zwei Oxyssäuren verfährt man nach BAUMANN in folgender Weise. Man erwärmt zur Vertreibung der flüchtigen Phenole den Harn nach Zusatz von Salzsäure einige Zeit im Wasserbade. Nach dem Erkalten schüttelt man dreimal mit Äther aus und schüttelt darauf den Ätherauszug mit schwacher Sodalösung, welche die Oxyssäuren aufnimmt, während der Rest der Phenole im Äther gelöst zurückbleibt. Die alkalische Lösung der Oxyssäuren säuert man darauf schwach mit Schwefelsäure an, schüttelt abermals mit Äther aus, hebt den Äther ab, läßt ihn verdunsten, löst den Rückstand in wenig Wasser und prüft diese Lösung mit dem MILLONschen Reagenze. Die zwei Oxyssäuren lassen sich am sichersten durch ihren verschiedenen Schmelzpunkt unterscheiden. Bezüglich des zur Isolierung und Trennung der zwei Oxyssäuren voneinander dienenden Verfahrens wie auch betreffend die kolorimetrische Bestimmung wird auf ausführlichere Handbücher verwiesen.

Homogentisinsäure (Dioxyphenylelessigsäure) $C_8H_8O_4 =$



vorläufig „glycosuric acid“ genannte Säure ist von WOLKOW und BAUMANN in einem Falle von Alkaptonurie in größerer Menge isoliert und eingehend studiert worden. Sie nannten die Säure, welche der Gentisinsäure homolog ist, Homogentisinsäure und sie zeigten, daß die Eigentümlichkeiten des sog. Alkaptonharnes in diesem Falle von dieser Säure herrührten. Dieselbe Säure ist später von vielen anderen als die für Alkaptonurie charakteristische Säure gefunden worden².

Die Menge der ausgeschiedenen Säure, welche in den meisten Fällen zwischen 3—7 g pro 24 Stunden schwankt und nur in Ausnahmefällen höhere Werte, 14—16 g, erreicht hat, wird durch eiweißreiche Nahrung vermehrt. Eingabe von Tyrosin vermehrt, wie zuerst WOLKOW und BAUMANN und EMBDEN fanden und spätere Forscher bestätigt haben, bei Personen mit Alkaptonurie die Menge der Homogentisinsäure im Harn. Nachdem LANGSTEIN und E. MEYER in einem Falle von Alkaptonurie gezeigt hatten, daß der Gehalt des Eiweißes an Tyrosin, selbst wenn man denselben maximal berechnet, zur Deckung der Homogentisinsäuremenge nicht ausreichen kann und daß man folglich auch eine andere Quelle (das Phenylalanin) für das Alkapton annehmen muß, lieferten dann FALTA und LANGSTEIN³ den direkten Beweis, daß die Homogentisinsäure auch aus Phenylalanin entsteht. Die Ausscheidung der Säure wird auch, wie ABDERHALDEN, BLOCH und RONA⁴ gezeigt haben, beim Alkaptonuriker durch Zufuhr von Tyrosin oder Phenylalanin in der Form von Polypeptiden, sowohl Di- wie Tripeptiden, vermehrt. Das p-Tyrosin und das Phenylalanin gehen bei Alkaptonurie sogar quantitativ in Homogentisinsäure über (FALTA). Das m- und o-Tyrosin gehen dagegen nach BLUM⁵ bei Alkaptonurikern nicht in Homogentisinsäure über, und das Dibromtyrosin liefert ebensowenig wie bromierte oder jodierte Eiweißkörper Homogentisinsäure (FALTA). Nach den Untersuchungen von LANGSTEIN und MEYER und besonders von FALTA liefern beim Alkaptonuriker verschiedene Eiweißkörper verschiedene Mengen Homogentisin-

¹ The Medical News of Philadelphia 1887, January 8. ² WOLKOW und BAUMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 15. Die Literatur findet man im übrigen bei K. FROMHERZ, Über Alkaptonurie. Inaug.-Diss. Freiburg 1908. ³ LANGSTEIN und MEYER, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 78; FALTA und LANGSTEIN, Zeitschrift f. physiol. Chem. 37; FALTA, Der Eiweißstoffwechsel bei der Alkaptonurie. Habilitationsschr. Naumburg a. S. 1904. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 52. ⁵ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 59.

säure, und zwar größere Mengen in dem Maße, wie die Eiweißstoffe reicher an Tyrosin und Phenylalanin sind.

Eine Folge hiervon ist die, daß der Quotient Hom. (= Homogentisinsäure) : N (Stickstoff) nach Einfuhr von verschiedenen Eiweißkörpern ein verschiedener wird. So hat man z. B. für das Kasein Hom. : N als Mittel viel höher als für das Eiereiweiß gefunden. In den meisten untersuchten Fällen von Alkaptonurie fand man Hom. : N gleich 40 à 50 : 100 und bei einem und demselben Alkaptonuriker ist er, wenn keine wesentliche Änderung der Ernährung stattfindet, verhältnismäßig konstant.

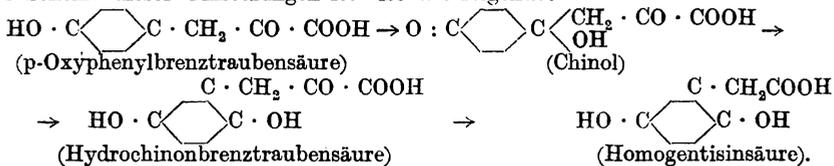
WOLKOW und BAUMANN suchten die Entstehung der Homogentisinsäure aus Tyrosin durch abnorme Gärungsvorgänge in den oberen Teilen des Darmes zu erklären, aber diese Ansicht hat man nunmehr allgemein verlassen. Gegen dieselbe und für eine Homogentisinsäurebildung in den Geweben spricht entschieden die Beobachtung von ABDERHALDEN, BLOCH und RONA¹, daß das Glyzyl-l-Tyrosin auch nach subkutaner Zufuhr die Homogentisinsäurebildung vermehrt. Die Homogentisinsäure wird ferner vom gesunden Organismus, wenn man nicht zu große Mengen der Säure auf einmal einführt, verbrannt, und man ist auch allgemein der Ansicht, daß die Alkaptonurie eine Anomalie des Eiweißstoffwechsels ist.

Um die Art dieser Anomalie und den Ursprung der Homogentisinsäure zu verstehen, hat man sich zunächst daran zu erinnern, daß nach den Untersuchungen von O. NEUBAUER und FALTA, LANGSTEIN u. a.² nur solche aromatische Säuren in Homogentisinsäure übergehen, welche eine dreigliedrige Seitenkette haben, die in α -Stellung, nicht aber in β -Stellung zu der Karboxylgruppe durch NH_2 , OH oder O substituiert ist. Solche Säuren sind also p-Tyrosin, Phenylalanin, Phenyl- α -Milchsäure und Phenylbrenztraubensäure.

Nach FALTA könnte man sich vorstellen, daß das Phenylalanin durch Desamidierung in Phenyl- α -Milchsäure, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{COOH}$, überginge, aus welcher dann durch Aufnahme von zwei Hydroxylgruppen erst Dioxyphenyl- α -Milchsäure (Uroleuzinsäure), $(\text{HO})_2\text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{COOH}$, und darauf aus der letzteren durch Oxydation Dioxyphenylessigsäure (Homogentisinsäure) $(\text{HO})_2\text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ entstände. Eine analoge Umwandlung wie das Phenylalanin könnte auch das Tyrosin durchmachen, wobei eine Verschiebung der OH-Gruppe aus der Parastellung jedoch angenommen werden muß.

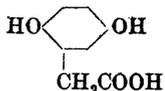
Entstehung aus Tyrosin. Nach dem, wie es scheint, sehr allgemein akzeptierten Schema von NEUBAUER³ soll bei der Homogentisinsäurebildung das Tyrosin, wie andere Aminosäuren, erst in die entsprechende Ketosäure, p-Oxyphenylbrenztraubensäure, übergehen, die zu dem entsprechenden Chinol (unter Umlagerung) oxydiert und in Hydrochinonbrenztraubensäure umgesetzt wird, aus welcher dann unter oxydativer Kohlensäureabspaltung die Homogentisinsäure hervorgehen würde. Das Phenylalanin würde über Tyrosin oder nach Y. KOTAKE⁴ mit Phenylbrenztraubensäure als Zwischenstufe in p-Oxyphenylbrenztraubensäure übergehen und dann wie oben abgebaut werden.

Das Schema dieser Umsetzungen ist also das folgende:

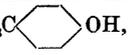


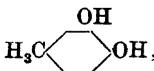
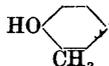
Die Schwierigkeit, welche früher der Annahme einer Umwandlung des Tyrosins in Homogentisinsäure im Wege stand und welche in der verschiedenen Stellung des Hydroxyls

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 52. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 42; vgl. ferner FROMHERZ, l. c. ³ Zit. nach Zentralbl. f. Physiol. 23, 76. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 122.

zu der Seitenkette in den beiden Stoffen lag — wie durch das Schema 

(Homogentisinsäure) und  (Tyrosin) veranschaulicht wird —

besteht nicht länger, seitdem man andere analoge Vorgänge kennen gelernt hat. Ein solches Beispiel liefert die von T. KUMAGAI und R. WOLFENSTEIN¹ ausgeführte Oxydation von Parakresol, , mit Kaliumpersulfat in saurer Lösung. Hierbei entstand nämlich

nicht das erwartete 3,4-Dioxytoluol , sondern das Homohydrochinon, , und es fand also eine Verschiebung der Alkylgruppe statt.

Daß auch beim gesunden Menschen das Tyrosin Veranlassung zu einer Homogentisinsäureausscheidung geben kann, hat ABDERHALDEN² gezeigt, indem er in dem Harne eines Mannes, welcher 50 g l-Tyrosin (davon 44 g resorbiert) per os eingenommen hatte, eine geringe Menge Homogentisinsäure sicher nachweisen konnte. In dem Harne eines anderen Mannes konnte indessen nach Aufnahme von sogar 150 g l-Tyrosin (davon 141 g resorbiert) weder Homogentisinsäure noch irgend ein anderes Zwischenprodukt des Tyrosinabbaues aufgefunden werden.

Nach den nun erwähnten Hypothesen würde der Abbau des Tyrosins und Phenylalanins über die Homogentisinsäure geschehen, und die Stoffwechselanomalie bei der Alkaptonurie würde also darin bestehen, daß der Abbau an diesem Punkte stehen bleibt und daß die Fähigkeit, den Benzolring zu spalten, dem Organismus des Alkaptonurikers abgeht. Dies ist nun allerdings nicht richtig, denn der Alkaptonuriker kann, wie K. FROMHERZ und L. HERMANN³ gezeigt haben, bedeutende Mengen von eingeführter p-Oxyphenylbrenztraubensäure vollständig verbrennen.

Homogentisinsäurebildung. Gegen die Ansicht, daß der Abbau des Tyrosins und Phenylalanins regelmäßig über die Homogentisinsäure geht und daß das Wesen der Alkaptonurie in einer Unfähigkeit des Körpers, dieses Zwischenprodukt des Stoffwechsels zu verbrennen bestehen würde, hat DAKIN⁴ Einwände erhoben. Er hat nämlich unter anderem gefunden, daß von dem p-Methylphenylalanin und dem p-Methoxyphenylalanin, welche keine p-Chinonderivate bilden können, der größte Teil im Tierkörper verbrannt wird. Diese Stoffe können auch von dem Alkaptonuriker zum Teil verbrannt werden. FROMHERZ und HERMANN³, welche die Angaben DAKINS über p-Methylphenylalanin bestätigten, fanden in Versuchen mit sowohl p- wie m-Methylphenylalanin an einem Alkaptonuriker, daß diese beiden Säuren keine Homogentisinsäure lieferten, sondern größtenteils verbrannt wurden. Auch das m-Methyltyrosin gab beim Alkaptonuriker nur eine kleine Vermehrung der Alkaptonsäuren (Methylhomogentisinsäure) und wurde zum größten Teil verbrannt. Ihre Versuche haben gezeigt, daß ein Abbau dieser aromatischen Stoffe beim Alkaptonuriker sowohl ohne primäre p-Oxydation wie ohne Bildung von einem Hydrochinonderivat zum größten Teil verbrannt werden können, und es muß also auch andere Wege für den Abbau der aromatischen Aminosäuren als über die Homogentisinsäure geben.

¹ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 41. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 77. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 91; siehe ferner 89 und mit L. BÖHM 91. ⁴ Journ. of biol. Chem. 8 u. 9; mit A. J. WAKEMANN ebenda 9.

Als einen solchen Weg bezeichnen sie die Oxydation des Tyrosins und der p-Oxyphenylbrenztraubensäure zu einem Brenzkatechinderivat. Das Wesen der Alkaptonurie kann nach ihnen jedenfalls nicht in einem totalen Unvermögen, die aromatischen Aminosäuren zu verbrennen, bestehen. Es scheint nur der Abbauweg über Homogentisinsäure dem Alkaptonuriker verschlossen zu sein.

GARROD¹, welcher mehrere Fälle von Alkaptonurie beobachtete, hat Zusammenstellungen der bis dahin veröffentlichten Fälle gemacht und er konnte hierdurch zeigen, daß diese Anomalie des Eiweißstoffwechsels öfters bei Männern als bei Weibern vorkommt, und ferner, daß Blutsverwandschaft der Eltern (Geschwisterkinder) zur Alkaptonurie prädisponiert.

Die Homogentisinsäure gibt beim Schmelzen mit Kali Gentisinsäure (Hydrochinonkarbonsäure) und Hydrochinon. In den Darmkanal des Hundes eingeführt, geht sie zum Teil in Toluhydrochinon über, welches in Form der Ätherschwefelsäure ausgeschieden wird. Die Homogentisinsäure ist auch von BAUMANN und FRÄNKEL aus Gentisinaldehyd als Ausgangsmaterial und von O. NEUBAUER und FLATOW² aus o-Oxyphenylglyoxylsäure, über die Hydrochinonglyoxylsäure und die Hydrochinonglykolsäure als Zwischenstufen, synthetisch dargestellt worden.

Eigenschaften. Die Säure kristallisiert mit 1 Mol. Wasser in großen, durchsichtigen, prismatischen Kristallen, die bei gewöhnlicher Temperatur unter Abgabe des Kristallwassers undurchsichtig werden. Die wasserfreie Säure schmilzt bei 146,5–147° C. Sie ist leicht löslich in Wasser, Alkohol und Äther, aber fast unlöslich in Chloroform und Benzol. Sie ist optisch inaktiv und gärungsunfähig. Ihre wässrige Lösung zeigt das Verhalten des sog. Alkaptonharnes. Sie wird also nach Zusatz von sehr wenig Natronlauge oder Ammoniak unter Aufnahme von Sauerstoff von der Oberfläche aus grünlich-braun verfärbt und nach Umschütteln wird sie rasch dunkelbraun bis schwarz.

Wird Alkaptonharn oder Homogentisinsäurelösung mit 10–40% gewöhnlicher Solammoniaci versetzt, so entsteht, wie C. MÖRNER³ gezeigt hat, bei Luftzutritt eine prachtvolle, intensive, rotviolette Färbung des Gemisches, und es werden hierbei zwei schöne Farbstoffe, α - und β -Alkaptochrom gebildet. Von diesen kristallisiert das erstgenannte, das α -Alkaptochrom, und besitzt in alkalischer Lösung eine schön violette Farbe ohne Fluoreszenz. Das β -Alkaptochrom kristallisiert nicht und seine alkalische Lösung hat eine mehr rote Farbe mit starker Fluoreszenz in Gelbrot.

Eigenschaften. Die Homogentisinsäure reduziert alkalische Kupferlösung schon bei schwachem Erwärmen und ammoniakalische Silberlösung sofort in der Kälte. Dagegen reduziert sie nicht alkalische Wismutlösung. Mit dem MILLONschen Reagenz gibt sie einen zitronengelben Niederschlag, der beim Erwärmen hell ziegelrot wird. Eisenchlorid gibt eine rasch vorübergehende Blaufärbung der Lösung. Beim Sieden mit konzentrierter Eisenchloridlösung tritt Geruch nach Chinon auf. Mit Benzoylchlorid und Natronlauge gibt sie bei Gegenwart von Ammoniak das bei 204° C schmelzende Amid der Dibenzoylhomogentisinsäure, welches auch zur Isolierung der Säure aus dem Harn und Erkennung derselben benutzt werden kann (ORTON und GARROD). Unter den Salzen ist zu nennen das kristallwasserhaltige Bleisalz mit 34,79% Pb. Dieses Salz schmilzt bei 214–215° C.

Darstellung. Um die Säure aus dem Harn darzustellen, erhitzt man den Harn zum Sieden, setzt zu je 100 ccm 5–6 g festes Bleiazetat hinzu, filtriert, sobald das Salz sich gelöst hat und läßt das Filtrat an einem kühlen Orte 24 Stunden zur Kristallisation stehen (GARROD). Das getrocknete, fein gepulverte Bleisalz wird in

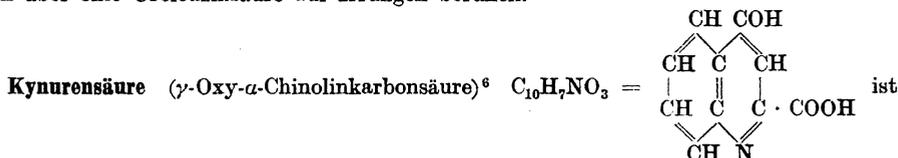
¹ Med. chirurg. Transact. 1899, Vol. 82 (wo alle damals bekannten Fälle zusammengestellt sind), ferner The Lancet 1901 u. 1902; GARROD u. HELE, Journ. of Physiol. 33. ² BAUMANN und FRÄNKEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 20; NEUBAUER und FLATOW ebenda 52. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 69.

Äther aufgeschwemmt und durch einen Schwefelwasserstoffstrom vollständig zersetzt. Nach dem spontanen Verdunsten des Äthers erhält man die Säure in fast farblosen Kristallen (ORTON und GARROD)¹.

Behufs der quantitativen Bestimmung hat BAUMANN ein Verfahren angegeben, nach welchem man die Säure durch Titration mit $\frac{n}{10}$ Silberlösung bestimmt. Hinsichtlich dieses Verfahrens wird auf die Arbeiten von BAUMANN, C. MÖRNER, MITTELBACH, GARROD und HURTLEY hingewiesen. Ein anderes Verfahren rührt von DENIGÈS² her. Ein kolorimetrisches Verfahren hat A. P. BRIGGS³ angegeben.

Uroleuzinsäure, $C_9H_{10}O_5$, nach HUPPERT wahrscheinlich eine Dioxyphenylmilchsäure, $C_6H_3(OH)_2 \cdot CH_2 \cdot CH(OH) \cdot COOH$, hat KIRK eine von ihm aus dem Harn von Kindern mit Alkaptonurie, wo sich auch Homogentisinsäure vorfand, dargestellte Säure genannt. LANGSTEIN und MEYER⁴ glaubten auch kleine Mengen davon in einem von ihnen studierten Falle von Alkaptonurie gefunden zu haben. Die Säure hatte den Schmelzpunkt 130–133° C. In ihrem Verhalten zu Alkalien bei Luftzutritt, zu alkalischer Kupferlösung und ammoniakalischer Silberlösung wie auch zu MILLONS Reagens ähnelt sie der Homogentisinsäure sehr.

NEUBAUER und FLATOW, welche die Dioxyphenyl- α -Milchsäure synthetisch darstellten, fanden, daß diese Säure ganz andere Eigenschaften als die sog. Uroleuzinsäure hat. GARROD und HURTLEY⁵ haben ferner gezeigt, daß man leicht eine unreine Homogentisinsäure von niedrigerem Schmelzpunkt erhält, und sie machen es wahrscheinlich, daß die älteren Angaben über eine Uroleuzinsäure auf Irrungen beruhen.



eine im Hundeharne oft, aber nicht immer vorkommende Säure, deren Menge durch Fleischnahrung vermehrt wird. Im Katzenharn kommt sie nicht vor. Es ist ELLINGER gelungen, den sicheren Beweis dafür zu liefern, daß die Muttersubstanz der Säure das Tryptophan ist. Durch Einführung von Tryptophan in den Organismus hat er nämlich nicht nur bei Hunden, sondern auch bei Kaninchen eine Kynurensäurebildung erzeugen können, wobei nach ihm und Z. MATSUOKA Indolbrenztraubensäure wahrscheinlich eine Zwischenstufe darstellt. Nach HOMER soll indessen die Menge der ausgeschiedenen Kynurensäure nicht in direktem Verhältnis zu dem verfütterten Tryptophan stehen.

Die Säure kristallisiert, löst sich nicht in kaltem Wasser, ziemlich gut in heißem Alkohol und gibt ein in dreieckigen farblosen Blättchen kristallisierendes Bariumsalz. Beim Erhitzen schmilzt die Säure und zerfällt in Kohlensäure und Kynurin. Beim Abdampfen auf dem Wasserbade mit Salzsäure und Kaliumchlorat zur Trockne entsteht ein rötlicher Rückstand, der mit Ammoniak erst braungrün und dann smaragdgrün sich färbt (JAFFÈS Reaktion)⁷.

Harnfarbstoffe und Chromogene. Die gelbe Farbe des normalen Harnes rührt wahrscheinlich von mehreren Farbstoffen, nach der gewöhnlichen Ansicht aber zum allergrößten Teil von dem Urochrom her. Daneben scheint der Harn als regelmäßigen Bestandteil eine sehr kleine Menge Koproporphyrin zu enthalten. Uroerythrin kommt ebenfalls oft, wenn auch nicht immer, im normalen Harn vor. Endlich enthält der gelassene Harn, wenn er der Einwirkung des Lichtes ausgesetzt gewesen ist, regelmäßig einen gelben Farbstoff, das Urobilin,

¹ ORTON und GARROD, Journ. of Physiol. 27; GARROD ebenda 23. ² MITTELBACH, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 71 (wo man die Arbeiten von BAUMANN und MÖRNER findet); GARROD und HURTLEY, Journ. of Physiol. 33; DENIGÈS, Chem. Zentralbl. 1897, I, S. 338. ³ Journ. of biol. Chem. 51. ⁴ HUPPERT, Zeitschr. f. physiol. Chem. 23; KIRK, Brit. med. Journ. 1886 u. 1888; LANGSTEIN und MEYER l. c. ⁵ Journ. of Physiol. 36; siehe auch ERNST SPÄTH, Monatsh. f. Chem. 42. ⁶ ANNIE HOMER, Journ. of biol. Chem. 17 u. 22; Journ. of Physiol. 48; ELLINGER, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 37, 1804 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 43, mit MATSUOKA ebenda 109; siehe auch MATSUOKA und Mitarbeiter ebenda 143. Die ältere Literatur über Kynurensäure findet man bei JOSEPHSOHN, Beiträge zur Kenntnis der Kynurensäureausscheidung beim Hunde, Inaug.-Diss. Königsberg 1898. ⁷ Zeitschr. f. physiol. Chem. 7.

welches unter der Einwirkung von Licht (SAILLET) und Luft (JAFFÉ, DISQUÉ)¹ u. a. aus einem Chromogen, dem Urobilinogen, hervorgeht.

Außer diesen Farbstoffen und deren Chromogenen enthält der Harn jedoch auch verschiedene andere Stoffe, aus welchen durch Einwirkung von chemischen Agenzien Farbstoffe entstehen können. So können durch Einwirkung von Säuren Huminsubstanzen, zum Teil aus den Kohlehydraten des Harnes, entstehen (v. UDRÁNSZKY)². Zu diesen, durch Säurewirkung unter Luftzutritt aus normalem Harn erhaltenen Huminkörpern sind zu rechnen: das Urophäin von HELLER, die von verschiedenen Forschern beschriebenen Uromelanine u. a. Aus den gepaarten Indoxyl- und Skatoxylverbindungen lassen sich Indigblau (Uroglauzin von HELLER, Urozyanin, Zyanurin und andere Farbstoffe älterer Forscher) wie auch rote Farbstoffe abspalten. Solchen Ursprunges sind wahrscheinlich das Urrhodin (HELLER), das Urorubin (PLÓSZ) und das Urohämatin (HARLEY)³.

Auf die verschiedenen, als Zersetzungsprodukte aus normalem Harn erhaltenen Farbstoffe kann hier nicht des Näheren eingegangen werden. Die Harnporphyrine sind schon in einem vorigen Kapitel (5. Blut) abgehandelt worden und werden übrigens am besten im Zusammenhange mit den pathologischen Harnfarbstoffen besprochen. Es bleiben hier also nur das Urochrom, das Urobilin und das Uroerythrin der Besprechung übrig.

Urochrom nennt GARROD⁴ den gelben Farbstoff des Harnes. Denselben Namen hatte schon früher THUDICHUM einem von ihm isolierten, weniger reinen Harnfarbstoffe gegeben. Die Angaben über die Zusammensetzung und Eigenschaften des Urochroms divergieren übrigens so bedeutend, daß es mindestens sehr fraglich ist, ob jemand diesen Farbstoff bisher rein in den Händen gehabt hat. Das Urochrom ist eisenfrei, aber stickstoffhaltig. DOMBROWSKI fand den Stickstoffgehalt gleich 11,15, HOHLWEG gleich 9,89, KLEMPERER gleich 4,2^o/_o, H. FISCHER und Mitarbeiter gleich 11^o/_o. Das Urochrom enthält nach DOMBROWSKI etwa 5^o/_o Schwefel und nach H. FISCHER 2^o/_o, während andere, wie HOHLWEG, SALOMONSEN und MANCINI es schwefelfrei fanden⁵. Nach WEISS⁶ soll das aus (Urochromogen und) Urochrom gebildete Uromelanin schwefelhaltig sein, was für einen Schwefelgehalt des Urochroms spricht.

Natur des Urochroms. Nach GARROD steht das Urochrom in naher Beziehung zu dem Urobilin und es soll nach ihm durch „aktiven“ Azetaldehyd in Urobilin umgewandelt werden können, während umgekehrt das letztere nach RIVA⁷ durch Oxydation mit Permanganat einen urochromähnlichen Stoff liefern soll. Diese Beziehungen der zwei Farbstoffe zueinander werden von DOMBROWSKI geleugnet. In der Literatur findet man häufig die Angabe, daß das Urochrom Pyrrolreaktionen geben kann. Das von H. FISCHER dargestellte Urochrom gab indessen bei Reduktion mit Jodwasserstoff-Eisessig keine Spur von Pyrrol. Gewisse Forscher, wie BONDZYNSKI⁸ und DOMBROWSKI⁹ betrachten das Urochrom als ein Glied der Oxyproteinsäuregruppe (vgl. weiter unten), eine Ansicht, die indessen nicht hinreichend begründet ist und auch von anderen bestritten wird. WEISS ist der Ansicht, daß das Urochrom ein intermediäres, dem Gewebszerfall entstammendes Stoffwechselprodukt ist. FISCHER¹⁰ ist der Ansicht, daß es nicht zu der Oxyproteinsäuregruppe gehört. Nach ihm muß es aber zweifellos ein Eiweißabkömmling sein, denn bei totaler Säurehydrolyse lieferte es (neben reichlich Melanin und äußerst wenig Leuzin) Tyrosin, Arginin und Histidin, aber kein

¹ JAFFÉ, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1868 u. 1869 und VIECHOWS Arch. 47; DISQUÉ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 2; SAILLET, Revue de méd. 17, 1897. ² v. UDRÁNSZKY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 11, 12 u. 13. ³ Vgl. HUPPERT-NEUBAUER, 10. Aufl., S. 161, 593 u. 597. ⁴ GARROD, Proc. Roy. Soc. 55. ⁵ DOMBROWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 54 u. 62; HOHLWEG, Bioch. Zeitschr. 13; SALOMONSEN ebenda 13; MANCINI ebenda 13; KLEMPERER, Berl. klin. Wochenschr. 40; H. FISCHER und W. ZERWECK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 137. ⁶ Bioch. Zeitschr. 112, wo auch, wie im Bd. 102, die zahlreichen Arbeiten von WEISS zitiert sind. ⁷ GARROD, Journ. of Physiol. 21, 29. RIVA, zitiert nach HUPPERT-NEUBAUER, Analyse des Harnes, 10. Aufl. ⁸ Chem. Zentralbl. 1910, Bd. II. ⁹ l. c. ¹⁰ Bioch. Zeitschr. 30.

Lysin. Von dem Gesamtstickstoffe kamen aber (zum Unterschied von den Oxyproteinsäuren) nur 10% als Aminogruppen vor. Nach FISCHER spricht vieles dafür, daß das Urochrom mit dem bei Porphyrinurie gleichzeitig auftretenden braunen Farbstoffe, welcher annähernd gleiche elementäre Zusammensetzung hat und dieselben Hydrolyseprodukte liefert, identisch ist. Man würde deshalb nach FISCHER annehmen können, daß das physiologische Harnporphyrin und das Urochrom von dem Hämoglobin- β (Koproglobintypus, vgl. Kapitel 5), das Porphyrin von dem Farbstoff- und das Urochrom von dem Globin-Komponenten herkommen. Diese Ansicht ist sehr verlockend, aber FISCHER selbst scheint sie nur als eine Arbeitshypothese zu betrachten.

Eigenschaften. Das Urochrom, wie man es bisher gewonnen hat, ist amorph, braun, sehr leicht löslich mit gelber Farbe in Wasser und Weingeist, sehr schwer löslich in absolutem Alkohol. Es löst sich nur sehr wenig in Essigäther, Amylalkohol und Azeton. In Äther, Chloroform und Benzol ist es unlöslich. Es wird gefällt von Kupfer- oder Bleiazetat, Silbernitrat, Merkuriazetat, Phosphorwolfram- und Phosphormolybdänsäure. Beim Sättigen des Harnes mit Ammoniumsulfat bleibt ein großer Teil des Urochroms in Lösung. Das Urochrom zeigt keinen Absorptionsstreifen im Spektrum und es fluoresziert nicht nach Zusatz von Ammoniak und Chlorzink. Von Säuren wie auch im Lichte bei Gegenwart von Sauerstoff wird es unter Bildung von braunen Substanzen, Uromelaninen, zersetzt. Nach WEISS entsteht es aus dem Urochromogen (siehe unten) durch Oxydation desselben. Mit dem EHRLICHschen Reagenze gibt es keine echte Diazoreaktion, sondern nur eine rote Lösung mit weißlichem Schaum.

Die Darstellung des Urochroms kann nach einer ziemlich umständlichen Methode geschehen, die in erster Linie darauf basiert, daß das Urochrom beim Sättigen des Harnes mit Ammoniumsulfat zum größten Teil in Lösung bleibt. Setzt man dem Filtrate eine passende Menge Alkohol hinzu, so sammelt sich auf der Salzlösung eine klare, gelbe, alkoholische Schicht, welche das Urochrom enthält und zu weiterer Verarbeitung verwendet wird (GARROD, O. BOCCHI)¹. KLEMPERER dagegen nimmt den Farbstoff aus dem Harne mit Tierkohle auf, wäscht mit Wasser, um Indikan und andere Stoffe zu entfernen, trocknet, extrahiert mit Alkohol und verwendet dann die alkoholische Lösung zur weiteren Reinigung nach GARROD. HOHLWEG, SALOMONSEN und MANCINI nehmen ebenfalls den Farbstoff aus dem (vorher mit Kalzium- oder Bariumsulfat gefällten) Harne mit Tierkohle auf. DOMBROWSKI wendet dagegen ein ganz anderes Verfahren an, welches auf der Fällbarkeit des Urochroms durch Kupferazetat basiert. WEISS bedient sich einer fraktionierten Fällung mit Bleiazetat und benutzt ebenfalls zur Reinigung das Ausfällen anderer Stoffe mit Ammoniumsulfat. Die neueste und zugleich einfachste Methode rührt von H. FISCHER und Mitarbeitern² her. Sie basiert darauf, daß der Farbstoff nicht dialysierbar ist und daß man ihn, wenn der Harn erst durch Dialyse von Salzen und namentlich Harnstoff befreit worden ist, direkt aus der Innenflüssigkeit mit Säure ausfällen kann.

Urochromogen. Nach M. WEISS³ existiert im Harne kein Urochrom im älteren Sinne, sondern die gelbe Harnfarbe soll durch ein Gemenge von verschiedenen Farbstoffen, wie Urobilin, Uroerythrin, Porphyrin u. a. bedingt sein. Zu diesen Farbstoffen gehört auch ein in geringer Menge vorkommendes, schwach gefärbtes Chromogen, welches bei Oxydation einen gelben, von WEISS Urochrom genannten Farbstoff gibt. Dieses Chromogen, welches deshalb Urochromogen genannt wurde, ist eigentlich ein pathologischer Harnbestandteil, der nur in kleiner Menge im normalen Harne vorkommt. Da es noch nicht rein dargestellt und als chemisches Individuum sichergestellt ist, und da ähnliches auch für das Urochrom älterer Forscher gilt, kann man nichts Sicheres von seiner Beziehung zu dem normalen, gelben Harnfarbstoff sagen. Es soll nach WEISS diejenige Substanz sein, welche die EHRLICHsche Diazoreaktion in gewissen pathologischen Harnen bedingt, und hierin liegt wohl auch ihre eigentliche Bedeutung.

¹ GARROD l. c.; BOCCHI, HOFMEISTERS Beiträge 11. ² l. c. 137. ³ Bioch. Zeitschr. 30, 31, 112, 133 u. 134.

Natur und Eigenschaften des Farbstoffes. Das Urochromogen ist nach WEISS eine Säure, welche die Xanthoproteinsäurereaktion und die Phenazetaldehydprobe, nicht aber die MILLONsche Reaktion gibt und als ein Phenylalaninderivat betrachtet wird. Es wird sehr leicht oxydiert und liefert dabei erst Urochrom, welches dann in Uromelanin übergeht. Seine neutrale Lösung in Wasser ist gelbgrün, die Farbe ist aber sehr veränderlich. Zusatz von ein wenig Säure führt zum Abblässen, Zusatz von Alkali dagegen zu bedeutender Verstärkung der Färbung. Das Urochromogen löst sich auch in Alkohol, ist aber unlöslich in Äther; die Metallsalze sind unlöslich in Wasser. Von Ammoniumsulfat wird es nicht ausgesalzen.

Das Urochromogen gibt die, besonders in pathologischen Harnen auftretende EHRLICHsche Diazoreaktion, d. h. Rotfärbung und roten Schaum beim Vermischen und Schütteln des Harnes mit dem gleichen Volumen der Reagenzlösung und Zusatz von überschüssigem Ammoniak. (Das Reagens ist eine 0,5%ige Lösung von Sulfanilsäure in verdünnter Chlorwasserstoffsäure, von welcher Lösung vor dem Gebrauche 50 ccm mit 1 ccm einer 0,5%igen Natriumnitritlösung versetzt werden.) Über die Natur derjenigen Substanz, welche die Reaktion bedingt, herrscht jedoch noch Unklarheit. Die Untersuchungen von LEO HERMANNs wie von ihm und P. SACHS¹ sprechen jedoch dafür, daß es sich hier um Derivate von sowohl Tyrosin wie Tryptophan handeln kann.

Reaktionen. Eine wichtige Reaktion basiert auf der Eigenschaft des Urochromogens von Kaliumpermanganat zu Urochrom oxydiert zu werden. Ein urochromogenhaltiger Harn wird nämlich nach Zusatz von $\frac{n}{100}$ Kaliumpermanganatlösung mehr oder weniger stark gelb gefärbt, was namentlich beim Vergleiche mit einem gleich stark gefärbten, normalen Harn deutlich zu sehen ist. Auf dieser Reaktion hat WEISS, und dann auch andere, Methoden zur quantitativen Urochromogenbestimmung gegründet. Ein überzeugender Beweis dafür, daß dieses gelbgefärbte Oxydationsprodukt mit dem gelben Farbstoffe, welcher die gelbe Farbe des normalen Harnes hauptsächlich bedingt, identisch ist, hat man jedoch nicht geliefert.

Die Darstellung des Urochromogens geschieht nach WEISS nach demselben Prinzip wie die des Urochroms. Betreffend die diagnostische Bedeutung wird auf besondere Handbücher hingewiesen.

Eine Reaktion, die man mit der obengenannten EHRLICHschen Diazoreaktion nicht verwechseln darf, ist die Diazoreaktion von PAULY, nämlich Rotfärbung des Harnes mit dem Reagenze (Diazobenzolsulfosäure) und Natriumkarbonat, bzw. Orangefärbung in saurer Lösung. Diese Reaktion erhält man auch mit normalem Harn, und sie rührt jedenfalls hauptsächlich von einer Substanz her, die in naher Beziehung zu dem Histidin steht (WEISS, FÜRTH u. a.). Sie ist in der Tat eine Histidinreaktion (vgl. Kapitel 2, S. 122), und sie eignet sich auch zu kolorimetrischer Bestimmung des Diazowertes eines Harnes nach WEISS und SSOBOLEW, wie FÜRTH näher gezeigt hat. Die Substanz, welche diese Reaktion gibt, scheint nach MASSLOW und FÜRTH² einen endogenen Ursprung durch Zerfall des Zellmaterials im Körper zu haben. Imidazolderivate sind normale Harnbestandteile, und K. KOESSLER und M. HANKE³ haben ein kolorimetrisches Verfahren ausgearbeitet, welches eine gesonderte Bestimmung derselben mit dem Reagenze nach Entfernung der aromatischen Oxysäuren, der Polyphenole und der Harnfarbstoffe — gestattet. Bei gesunden Erwachsenen fanden sie 120

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 122 u. 114. ² HERM. PAULY ebenda 42; WEISS l. c.; mit N. SSOBOLEW, Bioch. Zeitschr. 58; O. FÜRTH ebenda 96; M. MASSLOW ebenda 70. ³ Journ. of biol. Chem. 59.

bis 220 mg Imidazolsubstanzen in der 24stündigen Harnmenge. In pathologischen Fällen war die Menge sehr wechselnd (Nephritis mit Stickstoffretention im Blute zeigte die niedrigsten Werte).

Urobilin und Urobilinogen. Den Namen Urobilin hat JAFFÉ¹ einem zuerst von ihm aus dem Harn isolierten Farbstoffe, welcher wesentlich durch seine starke Fluoreszenz und sein Absorptionsspektrum charakterisiert ist, gegeben. Es haben darauf andere Forscher nach verschiedenen Methoden aus dem Harn derartige Farbstoffe isoliert, die zwar untereinander kleine Differenzen zeigten, die aber im wesentlichen wie das JAFFÉsche Urobilin sich verhielten. Man hat deshalb auch von verschiedenen Urobilinen, wie von normalem, febrilem, physiologischem und pathologischem Urobilin gesprochen. Die Möglichkeit, daß im Harn verschiedene Urobiline vorkommen können, ist auch nicht in Abrede zu stellen. Man hat nämlich sowohl durch Reduktion wie durch Oxydation aus Gallenfarbstoff, Hämatin und Hämatoporphyrin Stoffe erhalten, welche dem Urobilin darin ähneln, daß sie dieselbe Fluoreszenz und dasselbe Absorptionsspektrum wie dieses zeigen und die man deshalb Urobilinoide genannt hat. Als Urobilinoide verhalten sich ferner eine Anzahl von Pytrollen oder in Zersetzung begriffenen Pyrrollen (H. FISCHER und MEYER-BETZ)², und die Frage von der Natur des unter verschiedenen Verhältnissen im Harn auftretenden sog. Urobilins ist deshalb noch eine offene.

In dem ganz frischen Harn gesunder Menschen soll, wie SAILLET³ als erster behauptet hat, regelmäßig kein Urobilin sondern nur das Chromogen desselben, das Urobilinogen, vorkommen, und aus dem letzteren wird unter Einwirkung von Licht und von schwachen Oxydationsmitteln das Urobilin leicht gebildet. In pathologischen Harnen hat man mehr regelmäßig präformiertes Urobilin gefunden.

Natur des Urobilins. Das Urobilin hatte man lange als mit dem Hydrobilirubin von MALY (vgl. S. 342) identisch betrachtet. Gegen diese Ansicht sprach indessen, daß die beiden Stoffe, abgesehen von anderen kleineren Differenzen, eine wesentlich verschiedene Zusammensetzung hatten. Während das Hydrobilirubin 9,22% Stickstoff nach MALY enthält, sollte nämlich das Urobilin nach HOPKINS und GARROD nur 4,09 und nach FROMHOLDT 5,93% Stickstoff enthalten. In dem Urobilin aus den Fäzes, dem Sterkobilin, welches mit dem Urobilin identisch sein soll, fanden HOPKINS und GARROD ebenfalls rund 4% Stickstoff. H. FISCHER⁴ hat aber gezeigt, daß das Sterkobilin seinen niedrigen Stickstoffgehalt einer Verunreinigung mit Cholesterin oder Gallensäure zu verdanken hat, und auch das Harnurobin ist keine reine Substanz.

Der in Urobilin und Hydrobilirubin gefundene verschiedene Stickstoffgehalt schließt also nicht die Identität der beiden Stoffe aus; das Hydrobilirubin ist aber ein Gemenge, dessen Hauptbestandteil, das Mesobilirubinogen (Hemibilirubin), wie H. FISCHER und MEYER-BETZ gezeigt haben, mit dem Urobilinogen des Menschenharnes identisch ist (vgl. S. 343). Hiermit haben sie auch den chemischen Beweis für die Abstammung des Urobilins von dem Gallenfarbstoffe geliefert.

Ursprung des Urobilins. Den biologischen Beweis für eine Umwandlung des Gallenfarbstoffes in Urobilin (Sterkobilin) durch Fäulnisvorgänge im Darne hat FR. MÜLLER als erster geliefert, und für diese Entstehungsart des Urobilins sprechen mehrere sowohl physiologische wie klinische Beobachtungen⁵. Hierher

¹ Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1868 u. 1869 und VIRCHOWS Arch. 47. ² HANS FISCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 73; mit FR. MEYER-BETZ ebenda 75. ³ Rev. d. Médec. 17 (1897). ⁴ HOPKINS und GARROD, Journ. of Physiol. 22; FROMHOLDT, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 7; H. FISCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 73. ⁵ Vgl. hierüber FR. MÜLLER, Schles. Gesellsch. f. vaterl. Kultur 1892; D. GERHARDT, Über Hydrobilirubin und seine Beziehungen zum Ikterus. Inaug.-Diss. Berlin 1889.

gehören: das regelmäßige Vorkommen im Darmkanale von aus Gallenfarbstoff unzweifelhaft entstandenem Sterkobilin; die Abwesenheit von Urobilin im Harne von Neugeborenen wie auch bei vollständig gehindertem Zufluß von Galle zum Darne und umgekehrt die vermehrte Urobilinausscheidung bei stärkerer Darmfäulnis. Ein enterogener Ursprung des Harnurobilins ist auch allgemein anerkannt; in Anbetracht des Vorkommens von Urobilin im Harne unter verschiedenen Verhältnissen kann man aber fragen, ob nicht das Urobilin auch einen anderen Ursprung haben kann.

Die Menge des Urobilins im Harne ist vermehrt bei Blutergüssen; in solchen Krankheiten, die mit einer Zerstörung von Blutkörperchen verbunden sind, wie auch nach Einwirkung von einigen Blutgiften, wie Antifebrin und Antipyrin. Sie ist ferner vermehrt gefunden bei Fieber, Herzfehlern, Bleikolik, atrophischer Leberzirrhose und überhaupt bei ungenügender Leberfunktion. Gestützt auf zahlreichen klinischen Erfahrungen hat man deshalb auch eine Urobilinbildung direkt aus dem Blutfarbstoffe oder dem Hämatoidin ohne Mitwirkung der Leber in den blutigen Infarkten angenommen, und nach einigen soll das Bilirubin in den Geweben oder in den Nieren in Urobilin umgewandelt werden. Da, wie oben genannt, verschiedene Stoffe die Urobilinreaktionen geben können, und da es nicht klar ist, inwieweit in verschiedenen Fällen verschiedene Urobiline oder Urobilinoide vorkommen, ist es noch nicht möglich, zu diesen Fragen Stellung zu nehmen.

Die Menge des Urobilins im Harne scheint unter physiologischen Verhältnissen eine sehr wechselnde zu sein, und die Angaben hierüber sind sehr divergierend. Nach einigen Autoren soll der normale Harn entweder kein Urobilin oder nur Spuren davon enthalten. Nach anderen kommt dieser Farbstoff nur gelegentlich im Harne vor, während andere wechselnde Mengen bis zu 140 mg in der 24stündigen Harnmenge (G. HOPPE-SEYLER)¹ gefunden haben. Für die Beurteilung dieser Frage ist wichtig, zu wissen, daß das Urobilin, wie E. B. SALÉN² gezeigt hat, nicht kontinuierlich, sondern sprunghaft in sehr verschiedener Konzentration mit dem Harne ausgeschieden wird. Die Ausscheidung des Totalurobilins (also das durch Jodzusatz in Urobilin übergeführte Urobilinogen mit einbegriffen) steht nämlich in engem Zusammenhang mit den Mahlzeiten. Es tritt nach SALÉN sehr konstant einige Stunden nach der Nahrungsaufnahme eine rasche, mehr oder weniger bedeutende Steigerung des Harnurobilins auf, die einige Stunden später von einer Verminderung gefolgt ist. Auf die Schwierigkeiten, welche die strittigen Ansichten über die physiologische Urobilinurie und die Frage über ihre Beziehung zu einem enterogenen Ursprung des Urobilins den Klinikern bereitet haben, kann hier nicht eingegangen werden, sondern es wird bezüglich derselben auf die Arbeit von SALÉN, wo man auch die diesbezügliche Literatur findet, hingewiesen.

Die Eigenschaften des Urobilins können je nach der Darstellungsweise und der Beschaffenheit des verwendeten Harnes etwas abweichend sein, und es können deshalb hier nur die wesentlichsten Eigenschaften erwähnt werden. Das Urobilin ist amorph, je nach der Darstellungsmethode braun, rötlich-braun, rot oder rotgelb. Es löst sich leicht in Alkohol, Amylalkohol und Chloroform, weniger leicht in Äther und in Essigäther. In Wasser ist es wenig löslich, die Löslichkeit wird jedoch durch die Gegenwart von Neutralsalzen erhöht. Durch vollständige Sättigung mit Ammoniumsulfat kann es, besonders nach Zusatz von Schwefelsäure, vollständig aus dem Harne gefällt werden (MÉHY)³. Von Alkalien wird es gelöst und durch Säurezusatz aus der alkalischen Lösung wieder gefällt. Aus der sauren (wässrig-alkoholischen) Lösung wird es von Chloroform

¹ VIBCHOWS Arch. 124. ² Acta med. scand. 60 (1924). ³ Journ. de Pharm. et Chim. 1878, zitiert nach MALYS Jahreshb. 8.

teilweise aufgenommen; Alkalilösungen entziehen aber dem Chloroform das Urobilin. Die neutralen oder schwach alkalischen Lösungen werden von einigen Metallsalzen (Zink und Blei) gefällt, von anderen, wie Merkursulfat, dagegen nicht. Von Phosphorwolframsäure wird es aus dem Harne gefällt. Das Urobilin gibt nicht die GMELINSche Gallenfarbstoffprobe. Dagegen gibt es mit Kupfersulfat und Alkali eine der Biuretprobe zum Verwechseln ähnliche Reaktion¹.

Optisches Verhalten. Die neutralen alkoholischen Urobilinlösungen sind bei größerer Konzentration braungelb, bei größerer Verdünnung gelb oder rosafarbig. Sie zeigen eine starke grüne Fluoreszenz. Die säurehaltigen Lösungen sind je nach der Konzentration braun, rotgelb oder rosarot. Sie fluoreszieren nicht, zeigen aber einen Absorptionsstreifen γ zwischen b und F, an F angrenzend. Das Absorptionsmaximum liegt nach LEWIN und STENGER² bei $\lambda = 494 - 497$. Die alkalischen Lösungen sind je nach der Konzentration braungelb, gelb oder (die ammoniakalischen) gelblich grün. Sie zeigen einen dunklen Streifen δ , welcher etwas mehr nach dem roten Ende des Spektrums verschoben ist und zwischen E und F liegt. Das Absorptionsmaximum liegt nach den letztgenannten Forschern bei $\lambda = 506 - 510$. Setzt man der ammoniakalischen Lösung etwas Chlorzinklösung zu, so wird sie rot und zeigt eine prachtvolle grüne Fluoreszenz und denselben Streifen. Säuert man eine hinreichend konzentrierte Lösung von Urobilinalkali sehr vorsichtig mit Schwefelsäure an, so trübt sie sich und zeigt gerade auf E einen zweiten Streifen, der durch einen Schatten mit γ verbunden ist (GARROD und HOPKINS, SAILLET)³.

Das Urobilinogen ist farblos oder nur schwach gefärbt, und das mit Mesobilirubinogen identische Urobilinogen kann man durch Lösen in heißem Essigäther, Versetzen mit Ligroin und Eindampfen in farblosen Prismen erhalten. Dieses Urobilinogen ist löslich in Äther, Essigäther, Amylalkohol und in Chloroform und kann aus dem mit Natriumbikarbonatlösung versetzten Harne mit Chloroform zum Teil ausgeschüttelt werden (FISCHER und MEYER-BETZ). Aus dem Harne direkt oder aus dem angesäuerten Harne kann man es ebenfalls, obwohl weniger rein, mit Chloroform oder Äther ausschütteln. Aus einer Chloroformlösung von Urobilin und Urobilinogen wird nach GRIMBERT⁴ von einer Natriumdiphosphatlösung, welche von Phenolphthalein nicht rot gefärbt wird, nur das Urobilin und nicht das Urobilinogen aufgenommen. Wie das Urobilin wird es beim Sättigen des Harnes mit Ammoniumsulfat gefällt. Es gibt, wenn urobilinfrei, keinen Absorptionsstreifen und keine Fluoreszenz mit Ammoniak und Zinksalz. Zur Erkennung und zum Nachweis des Urobilinogens benutzt man das EHRLICHsche Reagens (p-Dimethylaminobenzaldehyd). Das Reagens besteht aus 2 g p-Dimethylaminobenzaldehyd in 50 ccm konzentrierter, rauchender Salzsäure, die mit Wasser zu 100 ccm verdünnt wird. Zu 10 ccm Harn setzt man 1 ccm der Reagenzlösung und schüttelt gut durch. Je nach der Menge des Urobilinogens nimmt die Lösung eine rosa bis intensive rote Farbe an, und im Spektrum sieht man ein Band zwischen D und E. Der rote Farbstoff kann in Amylalkohol aufgenommen werden. Diese Farbenreaktion, welche eine Pyrrolreaktion ist, kann indessen nicht als für das Urobilinogen charakteristisch angesehen werden. Inwieweit im Harne verschiedene Urobilinogene vorkommen können, steht übrigens noch dahin. Harnurobilinogen soll angeblich sehr leicht und rasch an der Luft und bei Einwirkung von Licht in Urobilin übergehen. Das mit Mesobilirubinogen identische Harnurobilinogen verhält sich aber anders. Es kann zwar ebenfalls in Urobilin übergehen, der Vorgang muß dabei aber etwas

¹ Vgl. SALKOWSKI, Berl. klin. Wochenschr. 1897 und STOKVIS, Zeitschr. f. Biol. 34.
² PFLÜGERS Arch. 144. ³ GARROD und HOPKINS, Journ. of Physiol. 20; SAILLET l. c. ⁴ FISCHER und MEYER-BETZ l. c.; L. GRIMBERT, Compt. rend. soc. biol. 70.

komplizierter sein, denn bei Oxydation geht es nicht in Urobilin, sondern in Mesobilirubin über.

Die Darstellung des Urobilins aus dem Harn kann nach dem ursprünglichen Verfahren von JAFFÉ oder nach dem von MÉHY angegebenen, von GARROD und HOPKINS¹ etwas abgeänderten Verfahren geschehen. Das Prinzip der letztgenannten Methode besteht darin, daß man das Urobilin durch Sättigung des angesäuerten Harnes mit Ammoniumsulfat ausfällt, den nötigenfalls durch Lösung und Umfällung gereinigten Niederschlag nach dem Trocknen mit angesäuertem Alkohol oder Alkoholäther extrahiert, das gelöste Urobilin durch Mischung mit Chloroform und Zusatz von Wasser in Chloroformlösung überführt und dann weiter reinigt. Dieses Verfahren, durch welches auch das Urobilinogen ausgefällt wird, hat man in verschiedener Weise modifiziert.

Nach CHARNAS² geschieht die Darstellung am besten über das Urobilinogen, und wenn der Harn Urobilin enthält, läßt man ihn deshalb erst in ammoniakalische Gärung übergehen, wobei das Urobilin in Urobilinogen übergeführt wird. Man säuert dann mit Weinsäure an und extrahiert mit Äther. Aus der Ätherlösung werden mit Petroläther fremde Farbstoffe ausgefällt; die mit Wasser gewaschene Ätherlösung wird eingedunstet und der Rückstand mit Wasser einige Stunden bei 38° stehen gelassen, wobei das Urobilinogen in Urobilin übergeht. Man kann dann das Urobilin mit Ammoniumsulfat aussalzen und die getrocknete Fällung mit absolutem Alkohol extrahieren. Dieses Urobilin hat ein etwa dreimal so starkes Extinktionsvermögen wie das MALYSche Urobilin (Hydrobilirubin). Auch mehrere andere Darstellungsmethoden sind vorgeschlagen worden.

Die Darstellung des Urobilinogens geschieht durch Ausschütteln des Harnes direkt oder des mit Natriumbikarbonat versetzten Harnes mit Chloroform (H. FISCHER und MEYER-BETZ). Bezüglich der näheren Details wird auf die oft zitierte Arbeit der zwei letztgenannten Forscher hingewiesen.

Der Nachweis des Urobilins kann bisweilen direkt in dem Harn geschehen. Sonst kann man den Harn mit Äther, Amylalkohol oder Chloroform ausschütteln und diese Lösungen prüfen. Man kann auch nach SCHLESINGER³ den Harn mit dem gleichen Volumen einer gesättigten Lösung von Zinkacetat in Alkohol fällen und das Filtrat direkt auf Fluoreszenz und Absorption prüfen. Nach F. A. STEENSMA⁴ kann die Reaktion durch Zusatz von ein wenig Jodtinktur schärfer und mehr zuverlässig werden. Zum Nachweis des Urobilins dient übrigens immer die Farbe der sauren bzw. alkalischen Lösungen, die Absorptionsspektren und die schöne Fluoreszenz der zinkchloridhaltigen, ammoniakalischen Lösung. Zum Nachweis des Urobilinogens dient die EHRLICHsche Reaktion und die Eigenschaft der farblosen Lösung an der Luft und im Lichte in Urobilin überzugehen.

Zur quantitativen Bestimmung des Urobilins verfährt G. HOPPE-SEYLER⁵ in folgender Weise. 100 ccm Harn werden mit Schwefelsäure angesäuert und mit Ammoniumsulfat gesättigt. Der, erst nach längerer Zeit abfiltrierte Niederschlag wird auf dem Filtrum mit gesättigter Ammoniumsulfatlösung gewaschen und, nach dem Abpressen, mit gleichen Teilen Alkohol und Chloroform wiederholt extrahiert. Die filtrierte Lösung wird im Scheidetrichter mit Wasser versetzt, bis das Chloroform sich gut abscheidet und ganz klar wird. Die Chloroformlösung wird dann in einem gewogenen Becherglase auf dem Wasserbade verdunstet, der Rückstand bei 100° C getrocknet und darauf mit Äther extrahiert. Das Ätherextrakt wird abfiltriert, der Rückstand auf dem Filtrum in Alkohol gelöst, wieder in das Becherglas gebracht und eingedampft, worauf getrocknet und gewogen wird. Bezüglich der von Klinikern angewandten Methode wird auf die Arbeit von SALÉN hingewiesen.

Die quantitative Bestimmung des Urobilinogens kann auch mittelst des EHRLICHschen Reagenzes spektrophotometrisch nach der Methode von CHARNAS geschehen.

Aus Menschenharn hat P. HARI⁶ mit p-Dimethylaminobenzaldehyd einen kristallisierenden roten Farbstoff erhalten, welcher mit dem in gewissen pathologischen Harnen bei

¹ JAFFÉ l. c.; MÉHY l. c.; GARROD und HOPKINS, Journ. of Physiol. 20. ² D. CHARNAS, Bioch. Zeitschr. 20. ³ Deutsch. med. Wochenschr. 1903. ⁴ Vgl. MALYS Jahresb. 43 u. 44. ⁵ VIRCHOWS Arch. 124. ⁶ Bioch. Zeitschr. 117.

der EHRLICH'schen Reaktion auftretenden, der starken roten Färbung zugrunde liegenden Farbstoffe nicht identisch sein soll.

Uroerythrin hat man denjenigen Farbstoff genannt, welcher die oft schön rote Farbe des Harnsedimentes (*Sedimentum lateritium*) bedingt. Es kommt auch oft, wenngleich in nur sehr kleiner Menge, in normalen Harnen gelöst vor. Seine Menge ist vermehrt nach starker Muskeltätigkeit, nach starkem Schwitzen, Unmäßigkeit im Essen und im Genusse alkoholischer Getränke wie auch nach Verdauungsstörungen, bei Fieber, Zirkulationsstörungen in der Leber und bei mehreren anderen pathologischen Zuständen.

Das Uroerythrin, welches besonders von ZOJA, RIVA und GARROD¹ studiert worden ist, hat eine rosa Farbe, ist amorph und wird von dem Lichte, besonders wenn es gelöst ist, sehr schnell zerstört. Das beste Lösungsmittel ist Amylalkohol, weniger gut ist Essigäther und dann folgen Alkohol, Chloroform und Wasser. Die sehr verdünnten Lösungen zeigen rosa Farbe; die mehr konzentrierten sind rötlich orange oder feuerrot. Sie fluoreszieren weder direkt noch nach Zusatz von ammoniakalischer Chlorzinklösung, zeigen aber eine starke Absorption des Spektrums, die in der Mitte zwischen D und E anfängt, etwa bis zum F sich erstreckt und aus zwei breiten Streifen besteht, die durch einen Schatten zwischen E und b verbunden sind. Konzentrierte Schwefelsäure färbt eine Lösung von Uroerythrin schön karminrot; Salzsäure gibt eine rosa Farbe. Von Alkalien wird es grasgrün und dabei findet oft zuerst ein Farbenwechsel von rosa zu Purpur und Blau statt. Das Uroerythrin soll nach PORCHER und HERVIEUX² ein Skatolfarbstoff sein.

Zur Darstellung des Uroerythrins löst man nach GARROD das Sediment in Wasser in gelinder Wärme und sättigt mit Salmiak, wobei der Farbstoff mit dem Ammoniumurate gefällt wird. Man reinigt durch wiederholtes Lösen in Wasser und Fällen mit Salmiak, bis alles Urobilin entfernt worden ist. Man extrahiert zuletzt den Niederschlag auf dem Filtrum mit warmem Alkohol im Dunklen, filtriert, verdünnt mit Wasser, entfernt rückständiges Hämatoporphyrin durch Schütteln mit Chloroform, säuert dann sehr schwach mit Essigsäure an und schüttelt mit Chloroform, welches das Uroerythrin aufnimmt. Das Chloroform wird im Dunklen bei gelinder Wärme verdunstet.

Flüchtige Fettsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure und, wie es scheint, auch Buttersäure, kommen unter normalen Verhältnissen in dem Harn des Menschen wie auch in dem des Hundes und der Pflanzenfresser vor. Die an Kohlenstoff ärmeren Säuren, die Ameisensäure und die Essigsäure, sollen im Körper mehr beständig als die kohlenstoffreicheren sein und deshalb auch zu verhältnismäßig großem Teil unverändert in den Harn übergehen.

Die Menge der flüchtigen Fettsäuren scheint eine bei verschiedenen Individuen so stark wechselnde zu sein, daß man keine brauchbaren Zahlen anführen kann. So findet man z. B. für die Ameisensäure Werte pro 24 Stunden, die bei Gesunden zwischen 3,5–280 mg wechseln. Auch bezüglich der Einwirkung verschiedener Nahrung sind die Angaben strittig, indem nach einigen die Menge durch kohlehydratreiche Nahrung vermehrt wird, was nach anderen dagegen nicht der Fall sein soll³.

Zu den flüchtigen Bestandteilen des Harnes gehört auch der Azetaldehyd, dessen Tagesmenge bei Gesunden nach W. STEPP und J. ROTHMAN-MANHEIM⁴ 1,58–11,9 mg betragen soll.

Paramilchsäure kann im Harn Gesunder nach angestrenzter Arbeit vorkommen (COLASANTI und MOSCATELLI)⁵. In größerer Menge ist sie im Harn bei akuter Phosphorvergiftung und akuter gelber Leberatrophie (SCHULTZEN und RIESS), bei Schwangeren

¹ ZOJA, Arch. ital. di clinica med. 1893 und Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1892; RIVA, Gaz. med. di Torino Anno 43, zitiert nach MALYS Jahresb. 24; GARROD, Journ. of Phys. 17 u. 21. ² Journ. de Physiol. 7. ³ Hinsichtlich der Menge der Ameisensäure vgl. man z. B. DAKIN mit N. W. JANNEY und A. J. WAKEMANN, Journ. of biol. Chem. 14; R. STRISOWER, Bioch. Zeitschr. 54 und W. AUTENRIETH, Münch. med. Wochenschr. 66. ⁴ Bioch. Zeitschr. 146 (Literatur). ⁵ COLASANTI und MOSCATELLI, MOLESCHOTT'S Unters. 14; S. LILJESTRAND und D. W. WILSON, Ref. in Ber. d. ges. Physiol. 30. Die Literatur findet man sonst bei C. NEUBERG, Harn usw., I, S. 246.

(UNDERHILL) und besonders reichlich bei Eklampsie (ZWEIFEL u. a.) gefunden worden. Nach den Untersuchungen von HOPPE-SEYLER und ARAKI und v. TERRAY geht Milchsäure in den Harn über, sobald Sauerstoffmangel im Tierkörper entsteht, und daher rührt wahrscheinlich auch das Auftreten der Milchsäure im Harn nach epileptischen Anfällen (INOUE und SAIKI) her. Nach Exstirpation der Leber bei Vögeln geht sie, wie MINKOWSKI als erster gezeigt hat, in den Harn reichlich über. Die Milchsäureausscheidung beim Hunde nach Einführung von einigen organischen Säuren und Azetaldehyd, intravenös oder subkutan, haben F. KNOOP und H. JOST¹ zum Gegenstand besonderer Untersuchungen gemacht.

Die Glycerinphosphorsäure kommt höchstens spurenweise vor und dürfte wohl ein Zersetzungsprodukt des Lecithins sein. Bernsteinsäure und Zitronensäure (S. AMBERG und W. MC CLURE)² scheinen auch normale Harnbestandteile zu sein.

Kohlehydrate und reduzierende Substanzen im Harn. Das spurenweise Vorkommen von Traubenzucker im Harn wurde durch die Untersuchungen von BRÜCKE, ABELES und UDRÁNSZKY, welcher letzterer das regelmäßige Vorkommen von Kohlehydraten im Harn gezeigt hat, im höchsten Grade wahrscheinlich gemacht und ist, wie man bisher allgemein angenommen hat, durch die Untersuchungen von BAUMANN und WEDENSKI, vor allem aber von BAISCH, endgültig bewiesen worden. Außer der Glukose enthält der normale Harn nach BAISCH eine andere, nicht näher bekannte Zuckerart, nach LEMAIRE wahrscheinlich Isomaltose, und außerdem enthält er, wie namentlich LANDWEHR, WEDENSKI und BAISCH gezeigt haben, ein dextrinartiges Kohlehydrat (tierisches Gummi). Die, nach dem wohl kaum hinreichend zuverlässigen Benzoylierungsverfahren bestimmte Tagesmenge der unter normalen Verhältnissen ausgeschiedenen Kohlehydrate schwankt bedeutend, zwischen 1,5—5,09 g³.

In dem mit Alkohol aus konzentrierten Harnen erhaltenen Niederschläge, dessen Stickstoff („kolloidaler Stickstoff“ nach SALKOWSKI) in normalen Harnen 2,34—4,08%, in pathologischen 8—9% und in einem Falle von akuter gelber Leberatrophie 21,8% von dem Gesamtstickstoffe betrug, fand SALKOWSKI⁴ ein stickstoffhaltiges Kohlehydrat, welches nach vorheriger Spaltung mit Salzsäure alkalische Kupferlösung stark reduzierte.

Außer Spuren von Zucker und den oben besprochenen reduzierenden Stoffen, Harnsäure und Kreatinin, enthält der Harn jedoch auch andere reduzierende Substanzen. Diese letzteren sind zum Teil gepaarte Verbindungen mit der dem Zucker nahestehenden Glukuronsäure C₆H₁₀O₇. Die Reduktionsfähigkeit des normalen Harnes entspricht nach den Bestimmungen verschiedener Forscher 1,5—5,96%₀₀ Traubenzucker. Der dem Traubenzucker allein zukommende Anteil der Reduktion ist gleich 0,1—0,6%₀₀ gefunden worden. Nach LAVESON⁵ rühren von der Gesamtreduktion 17,8% vom Zucker, 26,3% vom Kreatinin, 7,8% von der Harnsäure und der Rest, nahe 50%, von meistens unbekanntem Substanzen her.

Die Frage von der Natur der Kohlehydrate im normalen Harn ist jedoch recht unklar, und in neuerer Zeit haben namentlich amerikanische Forscher Untersuchungen hierüber ausgeführt. Nach diesen Arbeiten zu urteilen ist es zweifelhaft, ob der normale Harn wirklich Glukose enthält, während er dagegen teils schwer oder nicht assimilierbare von der Nahrung stammende Zucker und teils von Nahrungsproteinen und von endogenen Quellen herrührende, reduzierende Substanzen enthalten soll. (Vgl. besonders FOLIN und H. BERGLUND, Journ. of biol. Chem. 51 und J. GREENWALD und Mitarbeiter, ebenda 62, in welchen Arbeiten man auch die Literatur findet.)

Gepaarte Glukuronsäuren kommen, wie schon FLÜCKIGER wahrscheinlich gemacht hatte, aber erst MAYER und NEUBERG in exakter Weise gezeigt

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 130. ² Amer. Journ. of Physiol. 44. ³ LEMAIRE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 21; BAISCH ebenda 18, 19 u. 20. Hier wie auch in dem Aufsätze von TRÜPPEL, ebenda 16, sind die Arbeiten anderer Forscher referiert worden. ⁴ Berl. klin. Wochenschr. 1905. ⁵ Vgl. FLÜCKIGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 9; LAVESON, Bioch. Zeitschr. 4.

haben, in sehr kleinen Mengen im normalen Harn vor. Es handelt sich hierbei hauptsächlich um Phenol- und nur um sehr kleine Mengen von Indoxyl- bzw. Skatoxyglukuronsäure. Die Menge der aus solchen gepaarten Glukuronsäuren im normalen Harn gewonnenen Glukuronsäure ist von MAYER und NEUBERG auf 0,04‰, von C. TOLLENS und FR. STERN¹ dagegen auf 2,5‰ oder 0,37 g pro Tag geschätzt worden. Außer diesen gepaarten Glukuronsäuren kommt vielleicht bisweilen im Harn die von NEUBERG und NEIMANN² synthetisch dargestellte Harnstoffglukuronsäure, die Ureidoglukuronsäure, vor.

In viel reichlicheren Mengen können gepaarte Glukuronsäuren in den Harn übergehen nach Verabreichung von verschiedenen Arzneimitteln, wie Chloralhydrat, Kampfer, Naphthol, Borneol, Terpentol, Morphin und vielen anderen Substanzen. Ebenso kann die Glukuronsäureausscheidung bedeutend vermehrt sein bei schweren Respirationsstörungen, starker Dyspnoe, beim Diabetes mellitus und bei direkter Zufuhr von größeren Traubenzuckermengen. Nach P. MAYER soll die Oxydation der Glukose zum Teil ihren Weg über Glukuronsäure nehmen, und der Ursprung der Glukuronsäure wäre also zum Teil in der Glukose zu suchen. Da nun eine Paarung der Glukuronsäure mit anderen, namentlich aromatischen Atomkomplexen diese Säure vor der Verbrennung im Tierkörper schützt, könnte man erwarten, daß nach Einführung eines solchen Atomkomplexes in den Körper bei gleichzeitiger Glykosurie eine der vermehrten Ausscheidung von gepaarter Glukuronsäure entsprechende Abnahme der Glukoseausscheidung stattfinden würde. Die zur Prüfung dieser Möglichkeit von O. LOEWI³ an Hunden ausgeführten Versuche mit Verabreichung von Kampfer bei gleichzeitigem Phlorrhizindiabetes entsprachen indessen nicht einer solchen Erwartung. Trotz reichlicher Ausscheidung von Kamphoglukuronsäure wurde nämlich die Zuckerausscheidung nur wenig, und gar nicht im Verhältnis zur Menge der gepaarten Glukuronsäure, herabgesetzt. Diesem negativen Resultate gegenüber stehen aber die positiven Resultate von PAUL MAYER⁴. Kaninchen führen normalerweise fast allen eingeführten Kampfer in gepaarte Glukuronsäure über. Ließ nun MAYER solche Tiere mehrere Tage hungern, so konnte er sie so arm an glukuronsäureliefernden Muttersubstanzen (Glykogen) machen, daß sie nach Zufuhr von Kampfer nur eine kleine Menge Glukuronsäure ausschieden. Bei gleichzeitiger Zufuhr von Kampfer und Traubenzucker, bei fortdauernder Nahrungsentziehung, stieg nun aber die Glukuronsäureausscheidung wieder auf dieselbe Höhe wie vor der Hungerperiode, was also zeigen würde, daß der Zucker hier mit Kampfer zu Glukuronsäure sich gepaart hatte. Auch HILDEBRANDT⁵ hat Versuche ausgeführt, welche eine Glukuronsäurebildung aus Zucker sehr wahrscheinlich machen. Die Beobachtungen von MAYER stimmen allerdings nicht mit späteren Untersuchungen von FENYVESSY⁶ überein, aber unabhängig von diesen etwas strittigen Versuchsergebnissen kann kein Zweifel darüber bestehen, daß die Muttersubstanz der Glukuronsäure die Glukose ist.

Entstehungsweise. Die gepaarten Glukuronsäuren entstehen, wie man auf Grund der Untersuchungen von SUNDWIK, FISCHER und PILOTY u. a.⁷ allgemein annimmt, in der Weise, daß zunächst eine Bindung des Paarlings an Glukose geschieht unter Festlegung der Aldehydgruppe und daß dann die endständige Alkoholgruppe CH_2OH zu COOH oxydiert wird. Die gepaarten Glukuronsäuren scheinen in den meisten Fällen nach dem Glykosidtypus gebaut zu sein, eine Anschauung, welche durch die Synthesen der Phenolglukuronsäure

¹ FLÜCKIGER l. c.; MAYER und NEUBERG, Zeitschr. f. physiol. Chem. 29; TOLLENS und STERN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 67. ² Ebenda 44. ³ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 47. ⁴ Zeitschr. f. klin. Med. 47. ⁵ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 44. ⁶ Vgl. MALYS Jahresb. 34. ⁷ E. SUNDWIK, Akad. Abhandl. Helsingfors 1886, siehe auch MALYS Jahresb. 16, 76; FISCHER und PILOTY, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 24; J. HÄMÄLÄINEN, Skand. Arch. f. Physiol. 30.

und der Euxanthonglukuronsäure durch NEUBERG und NEIMANN¹ noch weiter begründet worden ist. Auf Grund ihrer Spaltbarkeit (so weit dieselbe bisher untersucht worden ist) durch Kefirlaktase und Emulsin, nicht aber durch Hefelaktase (NEUBERG und WOHLGEMUTH)², dürften die gepaarten Glukuronsäuren zu der β -Reihe der Glykoside zu rechnen sein. Man kennt aber auch einige gepaarte Glukuronsäuren, die nach dem Estertypus gebaut sind, nämlich die von JAFFÉ³ entdeckte Dimethylaminobenzoeglukuronsäure und die nach Verfütterung von Benzoesäure reichlich auftretende Benzoeglukuronsäure (MAGNUS-LEVY).

Je nach der Natur des zweiten Paarlings zeigen die verschiedenen gepaarten Glukuronsäuren ein verschiedenes Verhalten. Unter Aufnahme von Wasser können sie in Glukuronsäure und die zugehörigen Paarlinge gespalten werden, was meistens durch Kochen mit verdünnter Mineralsäure geschieht. Sie werden von Bleiessig oder von Bleiessig und Ammoniak gefällt. Die meisten gepaarten Glukuronsäuren wirken allerdings nicht direkt, sondern erst nach der Hydrolyse reduzierend. Einige, und hierher gehören besonders die Säuren der Esterklasse, reduzieren aber Kupferoxyd und gewisse andere Metalloxyde in alkalischer Lösung direkt und können infolge hiervon bei Untersuchung des Harnes auf Zucker zu Verwechslungen Veranlassung geben. Die gepaarten Säuren der Glykosidgruppe drehen die Ebene des polarisierten Lichtes nach links, während die Glukuronsäure selbst rechtsdrehend ist. Die gepaarten Säuren von dem Estertypus, welche übrigens weniger beständig sind, drehen nach rechts. Da der Nachweis der gepaarten Glukuronsäuren in erster Linie bei der Prüfung des Harnes auf Zucker in Betracht kommt, soll dieser Nachweis im Zusammenhange mit den Zuckerproben im Harne abgehandelt werden.

Schwefelhaltige organische Verbindungen, zum Teil unbekannter Art, welche beim Menschen wenigstens zum Teil aus Rhodanalkali, 0,04 (GSCHIEDLEN) — 0,11^{0/100} (J. MUNK)⁴, Zystin oder dem Zystin verwandten Substanzen, Taurinderivaten, Chondroitinschwefelsäure, Proteinstoffen, zum Teil aber aus sog. Proteinsäuren bestehen, finden sich sowohl in Menschen- wie in Tierharnen. Der Schwefel dieser zum Teil unbekanntem Verbindungen ist von SALKOWSKI⁵ als „neutraler“ zum Unterschiede von dem „sauen“ Schwefel der Sulfate und Ätherschwefelsäuren bezeichnet worden. Den neutralen Schwefel im normalen Harne hat man zu 13—24^{0/100} des Gesamtschwefels bestimmt⁶. Bei Anämien, kachektischen Zuständen, Lungentuberkulose und namentlich bei Karzinom ist die Menge stark vermehrt (WEISS). Im allgemeinen kann man sagen, daß die Menge bei gesteigertem Zerfall von Körper-eiweiß vermehrt ist, und deshalb hat man eine Steigerung des neutralen Schwefels beim Hungern (FR. MÜLLER), bei Sauerstoffmangel (REALE und BOERI, HARNACK und KLEINE) und nach der Chloroformnarkose (KAST und MESTER) gefunden. Nach Einführung von freiem Schwefel wird nach PRESCH und YVON und nach MAILLARD⁷ (bei Kaninchen) die Menge des neutralen Schwefels vermehrt. Die Menge des letzteren wechselt übrigens nach BENEDICT innerhalb ziemlich enger Grenzen und ist, besonders nach FOLIN, in viel geringerem Grade als die Sulfatausscheidung von der Größe des allgemeinen Eiweißstoffwechsels abhängig. Die Relation zwischen neutralem und saurem Schwefel hängt in erster Linie von der Größe der Schwefelsäureausscheidung ab. Nach HARNACK und

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 44. ² Vgl. NEUBERG, *Ergebn. d. Physiol.* 3, Abt. 1, S. 444. ³ JAFFÉ, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 43; MAGNUS-LEVY, *Bioch. Zeitschr.* 6. ⁴ GSCHIEDLEN, *PFLÜGERS Arch.* 14; MUNK, *VIRCHOWS Arch.* 69. ⁵ *VIRCHOWS Arch.* 58 und *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 9. ⁶ SALKOWSKI l. c.; STADTHAGEN, *VIRCHOWS Arch.* 100; HARNACK und KLEINE, *Zeitschr. f. Biol.* 37. ⁷ MOR. WEISS, *Bioch. Zeitschr.* 27; FR. MÜLLER, *Berl. klin. Wochenschr.* 1887; REALE und BOERI, *MALYS Jahresb.* 24; HARNACK und KLEINE l. c.; KAST und MESTER, *Zeitschr. f. klin. Med.* 18; PRESCH, *VIRCHOWS Arch.* 119; YVON, *Arch. de Physiol.* (5) 10; MAILLARD, *Compt. Rend.* 152.

KLEINE¹ soll das Verhältnis des oxydierten Schwefels zum Gesamtschwefel stets in gleichem Sinne wie das des Harnstoffes zum Gesamtstickstoff im Harn sich verändern. Je mehr unoxydierter Schwefel ausgeschieden wird, um so reichlicher erscheinen also im Harn auch Stickstoffverbindungen, die nicht Harnstoff sind, eine Angabe, die mit den neueren Beobachtungen im Einklange ist, denen zufolge der neutrale Schwefel zum großen Teil von den obengenannten verschiedenen Proteinsäuren stammen soll.

Nach LÉPINE ist ein Teil des neutralen Schwefels leichter (d. h. direkt mit Chlor oder Brom) zu Schwefelsäure oxydierbar als der andere, welcher erst nach dem Schmelzen mit Kali und Salpeter in Schwefelsäure übergeht. Nach W. SMITH² ist es wahrscheinlich, daß der am schwersten oxydierbare Teil des neutralen Schwefels als Sulfosäure vorkommt. Eine vermehrte Ausscheidung des neutralen Schwefels ist, abgesehen von dem schon oben Gesagten, bei verschiedenen Krankheiten, wie bei Pneumonie, Zystinurie und namentlich bei gehindertem Abfluß der Galle in den Darm beobachtet worden.

Die Gesamtmenge des Schwefels im Harn bestimmt man durch Schmelzen des festen Harnrückstandes mit Salpeter und Ätzkali bzw. Natriumsuperoxyd, oder durch Oxydation mit Salpetersäure. Die Menge des neutralen Schwefels dagegen bestimmt man als Differenz zwischen dem Gesamtschwefel einerseits und dem Schwefel der Sulfat- und Ätherschwefelsäuren andererseits. Den leichter oxydierbaren Anteil des neutralen Schwefels bestimmt man durch Oxydation mit Brom oder Kaliumchlorat und Salzsäure (LÉPINE, JEROME)³.

Schwefelwasserstoff kommt im Harn nur unter abnormen Verhältnissen oder als Zersetzungsprodukt vor. Der Schwefelwasserstoff kann durch Einwirkung bestimmter Bakterien aus den schwefelhaltigen organischen Substanzen des Harnes (aus dem neutralen Schwefel) entstehen (FR. MÜLLER, SALKOWSKI)⁴. Als die Quelle des Schwefelwasserstoffes hat man jedoch auch die unterschwefligsauren Salze bezeichnet. Das Vorkommen von Hyposulfiten im normalen Menschenharn, welches von HEFFTER behauptet wurde, wird indessen von SALKOWSKI und PRESCH bestritten. Im Harn von Katzen kommen dagegen Hyposulfite konstant, in dem der Hunde in der Regel und in dem von Kaninchen nach Fütterung mit Weißkohl regelmäßig vor (SALKOWSKI)⁵.

Oxyproteinsäuregruppe. Als eine Gruppe von einander nahestehenden Säuren, die man als intermediäre Produkte des Eiweißstoffwechsels aufgefaßt hat, wurden bisher allgemein die drei Säuren Antoxyproteinsäure, Oxyproteinsäure und Alloxyproteinsäure zusammengeführt. Nach neueren Untersuchungen von EDLBACHER wie von E. FREUND und A. SITTENBERGER-KRAFT soll indessen wenigstens die eigentliche Oxyproteinsäure in ihrer Zusammensetzung so grundverschieden von den anderen sein, daß es nicht angängig ist, sie mit ihnen zu derselben Klasse zusammenzuführen. Gegen diese neue Anschauung ist dann BRINGS in einer späteren Arbeit aufgetreten. Es mag weiteren Untersuchungen vorbehalten sein, dieses verwickelte und unklare Kapitel zu erforschen. Gegenwärtig scheint es mir am besten zu sein, im Interesse der Klarheit erst über die Eigenschaften jeder Säure, wie man sie bisher beschrieben hat, zu berichten und dann unmittelbar daran anschließend die neueren Forschungsergebnisse mitzuteilen.

Antoxyproteinsäure ist eine stickstoffreiche, schwefelhaltige Säure, welche BONDZYNSKI, DOMBROWSKI und PANEK⁶ aus Menschenharn isoliert haben. Die Zusammensetzung der Säure war: C 43,21, H 4,91, N 24,4, S 0,61 und O 26,33%. Ein Teil des Schwefels kann durch Alkali abgespalten werden. Die Säure ist löslich in Wasser, rechtsdrehend und wird nur aus konzentrierter Lösung durch Phosphorwolframsäure gefällt. Sie gibt keine der Farbenreaktionen des Eiweißes, gibt aber die EHRLICHsche Diazoreaktion. Die Salze mit Alkalien, Barium, Kalzium und Silber sind in Wasser löslich; von diesen Salzen ist das

¹ BENEDICT, Zeitschr. f. klin. Med. 36; HARNACK und KLEINE l. c.; FOLIN, Amer. Journ. of Physiol. 13. ² LÉPINE, Compt. Rend. 91, 97; SMITH, Zeitschr. f. physiol. Chem. 17. ³ JEROME, PFLÜGERS Arch. 60. ⁴ FR. MÜLLER, Berl. klin. Wochenschr. 1887; SALKOWSKI ebenda 1888. ⁵ HEFFTER, PFLÜGERS Arch. 38; SALKOWSKI ebenda 39, Zeitschr. f. physiol. Chem. 89 u. 92 und Bioch. Zeitschr. 79; PRESCH, VIRCHOWS Arch. 119. ⁶ Zeitschr. f. physiol. Chem. 46.

Barium- und in noch höherem Grade das Silbersalz schwer löslich in Alkohol. Die freie Säure und ihre Salze werden von Quecksilbernitrat und -azetat gefällt, mit dem letztgenannten Reagenze sogar aus stark mit Essigsäure angesäuerten Lösungen. Bleiessig fällt die reine Säure nicht.

Nach S. EDLBACHER¹ soll diese Säure im wesentlichen aus einem peptidartigen Körper bestehen, an dessen Aufbau Monoaminosäuren, Arginin, Histidin und Lysin beteiligt sind. Von dem Gesamtstickstoffe wurden in Prozenten gefunden: als Humin-N 20,29, als NH₂ abdestillierter N 28,86, durch Phosphorwolframsäure fällbarer N 13,30 und als Monoaminosäure-N 37,10%. Von dem Phosphorwolframsäure-N wurden in der Histidinfraction 6,62, in der Argininfraction 3,11 und in der Lysinfraction 3,0% gefunden. Träger der Diazoreaktion ist hauptsächlich das Histidin, daneben kommen aber auch in geringen Mengen Phenole, die ebenfalls die Reaktion geben, vor.

Oxyproteinsäure haben BONDZYNSKI und GOTTLIEB² eine, später von BONDZYNSKI, DOMBROWSKI und PANEK weiter studierte, stickstoff- und schwefelhaltige Säure im Menschenharn genannt. Die Säure enthält C 39,62, H 5,64, N 18,08, S 1,12 und O 35,54% und sie enthält auch abspaltbaren Schwefel. Sie liefert bei ihrer Spaltung kein Tyrosin. Sie gibt nicht die EHRLICHsche Diazoreaktion und weder die Xanthoprotein- noch die Biuretreaktion. Sie gibt die PAULYSche Diazoreaktion, eine schwach angedeutete MILLONSche Reaktion und wird von Phosphorwolframsäure nicht gefällt. Die in Wasser lösliche Säure wird von Quecksilbernitrat und -azetat bei neutraler oder sodaalkalischer Reaktion, nicht aber von Bleiessig gefällt. Die Salze sind in Wasser leicht löslich und weniger schwerlöslich in Alkohol als die entsprechenden Salze der Antoxyproteinsäure. Nach GLAGOLEW³ enthält sie eine große Menge NH₂-Gruppen.

Nach EDLBACHER⁴ ist die Oxyproteinsäure eine Substanz ganz anderer Art. In dem Hydrolysate konnte er keine Hexonbasen und nur Spuren von anderen Aminosäuren nachweisen. Die Säure ähnelt sehr dem Urein (O. MOOR, siehe S. 544) und durch Einwirkung von Sojaurease konnte er 95,5% des Gesamtstickstoffes als Harnstoff-N nachweisen. EDLBACHER vermutet deshalb, daß die Säure hauptsächlich ein Gemenge von viel Harnstoff und ein wenig Kohlehydrat ist. E. FREUND und A. SITTENBERGER-KRAFT⁵, welche die Säure schwefelfrei und für das Bariumsalz die Formel C₁₀H₂₀O₁₀N₂Ba fanden, konnten ebenfalls unter den Hydrolyseprodukten keine Aminosäuren nachweisen, aber sie erhielten Harnstoff und eine flüchtige, stickstoffhaltige Säure. Biuret- und Xanthoproteinreaktion fielen negativ aus, ebenso die MILLONSche Reaktion. Die Säure hat also auch nach ihnen keinen eiweißähnlichen Charakter und steht dem Harnstoff nahe.

Alloxyproteinsäure ist eine dritte, zu dieser Gruppe gehörige Säure, die zuerst von BONDZYNSKI und PANEK⁶ aus dem Harn isoliert und dann von ihnen gemeinsam mit DOMBROWSKI eingehender studiert wurde. Die Zusammensetzung soll C 41,33, H 5,70, N 13,55, S 2,19 und O 37,23% sein. Die freie Säure ist löslich in Wasser. Sie gibt die PAULYSche Diazoreaktion, aber weder die Biuretreaktion noch die EHRLICHsche Reaktion und wird von Phosphorwolframsäure nicht gefällt. Zum Unterschied von der vorigen Säure wird sie von Bleiessig gefällt und ihre Salze sind auch weniger löslich in Alkohol. Nach H. LIEBERMANN⁷ ist diese Säure keine einheitliche Substanz, sie enthält einen Teil ihres Schwefels als Ätherschwefelsäure und sie enthält auch Uroferrinsäure (siehe

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 127. ² Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1897, Nr. 33. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 89. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 120 u. 131. ⁵ Bioch. Zeitschr. 136. ⁶ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 35. ⁷ Zeitschr. f. physiol. Chem. 52.

unten). Über diese Säure sind, soweit dem Verf. bekannt ist, keine neuen Untersuchungen veröffentlicht worden.

L. BRINGS¹ hat nicht die verschiedenen Säuren, sondern die nach FÜRTHS Verfahren nach Zerstörung des Harnstoffes mittelst Urease erhaltene sog. Barytfraktion, welche sämtliche Harnproteinsäuren enthalten soll, untersucht. Er ist zu dem Resultate gelangt, daß sicherlich ein großer Teil des in den Oxyproteinsäuren enthaltenen N polypeptidartigen Charakter hat und festgebundener Amino-N sei. Ein anderer Anteil des N befindet sich allerdings in einer derartigen Bindung, daß er durch Barythydrolyse oder durch Säurehydrolyse (16stündiges Kochen mit 25%iger H_2SO_4 und in noch ausgiebigerer Weise durch das FOLIN-Verfahren mit konzentrierter Salzsäure bei etwa 150°) gelockert und als Ammoniak abgespalten werden kann. Diese Versuchsergebnisse widerlegen wohl kaum die Angaben EDLBACHERS.

Die älteren Methoden zur Darstellung und quantitativen Bestimmung der drei genannten Säuren haben, ebenso wie die angeblich gefundenen Mengen derselben, infolge der neueren Untersuchungen so wenig Interesse, daß bezüglich derselben auf besondere Handbücher hingewiesen wird.

Uroferrinsäure ist eine von THIELE² nach der SIEGFRIEDSchen Methode zur Reindarstellung der Peptone, aus dem Harn isolierte Säure, welche Schwefel — 3,46% — enthält, und deren Formel $C_{35}H_{56}N_8SO_{19}$ sein soll. Die Säure stellt ein weißes Pulver dar, welches in Wasser, gesättigter Ammoniumsulfatlösung und Methylalkohol leicht löslich ist. Sie ist schwer löslich in absolutem Alkohol, unlöslich in Benzol, Chloroform, Äther und Essigäther. Etwa die Hälfte des Schwefels kann durch Sieden mit Chlorwasserstoffsäure als Schwefelsäure abgespalten werden. Die Säure gibt weder die Biuretreaktion noch die Reaktionen von MILLON oder ADAMKIEWICZ. Von Quecksilbernitrat und -sulfat und ebenso von Phosphorwolframsäure wird sie reichlich gefällt. Die Säure soll sechsbasisch sein, ihre spez. Drehung bei + 18° C war $(\alpha)_D = -32,5^\circ$. Als Spaltungsprodukte wurden Melaninsubstanzen, Schwefelsäure und Asparaginsäure, aber keine Hexonbasen erhalten. Die Existenz dieser Säure ist von BONDZYNSKI, DOMBROWSKI und PANEK in Zweifel gezogen worden. Die Untersuchungen von GINSBERG³ sprechen ebenfalls insofern nicht zugunsten des Vorkommens einer solchen Säure als er bei Hydrolyse des Oxyproteinsäuregemenges keine Schwefelsäure abspalten konnte.

Die Frage von der Bedeutung der nun genannten Säuren für gewisse Krankheitszustände muß infolge der neuen Untersuchungen bis auf weiteres dahingestellt sein.

ABDERHALDEN und PREGL⁴ haben gezeigt, daß im Menschenharn normalerweise Verbindungen vorkommen, welche vielleicht zu den Polypeptiden in naher Beziehung stehen und welche bei der Hydrolyse durch Säuren wenigstens einen Teil der im Eiweißmoleküle vorhandenen Bausteine — in dem untersuchten Falle reichlich Glykokoll, ferner Leuzin, Alanin, Glutaminsäure, Phenylalanin und wahrscheinlich auch Asparaginsäure — liefern.

HENRIQUES und SÖRENSEN⁵ haben weitere Beweise für das Vorkommen von Stickstoff in Peptidbindung im Harn geliefert. Durch Formoltitrierung haben sie gezeigt, daß im normalen Harn Aminosäurestickstoff vorkommt, wobei indessen zu beachten ist, daß sie als Aminosäurestickstoff nicht nur den in etwa vorhandenen Aminosäuren vorkommenden Stickstoff, sondern auch den direkt formoltitrierbaren Harnstickstoff überhaupt, also auch den titrierbaren Aminostickstoff in Oxyproteinsäuren, Polypeptiden oder mehr komplizierten Eiweißabkömmlingen bezeichnen. Sie haben weiter gezeigt, daß nach Sieden mit Säure die Menge des formoltitrierbaren Stickstoffes vermehrt ist, und dieses Plus, welches beim Menschen 8,9—28,3% von dem gesamten Aminosäurestickstoff betragen kann, bezeichnen sie als peptidgebundenen Stickstoff. Über die Art und Weise, wie die Formoltitrierung im Harn unter Berücksichtigung des vorhandenen Ammoniaks ausgeführt wird, liegt eine reichliche Literatur vor⁶.

Aminosäuren können, wenn sie in größeren Mengen in den Körper eingeführt werden, auch zum Teil in den Harn übergehen, was zuerst für das r-Alanin von R. HIRSCH für den Hund, von PLAUT und REESE für Hund und Mensch, von ABDERHALDEN und SAMUELY⁷

¹ Bioch. Zeitschr. 154. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 37. ³ HOFMEISTERS Beiträge 10. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 46. ⁵ HENRIQUES, Zeitschr. f. physiol. Chem. 60; HENRIQUES und SÖRENSEN ebenda 63 u. 64. ⁶ Vgl. HENRIQUES und SÖRENSEN l. c.; MALFATTI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 61 u. 66; DE JAGER ebenda 62 u. 65; W. FREY und GIGON, Bioch. Zeitschr. 22. ⁷ RAHEL HIRSCH, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 1; PLAUT und REESE, HOFMEISTERS Beiträge 7; ABDERHALDEN und SAMUELY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 47.

für das zameisene Leuzin beim Kaninchen und dann auch von anderen für verschiedene Aminosäuren nachgewiesen worden ist. EMBDEN und REESE, FORSSNER, ABDEHALDEN und SCHITTENHELM, SAMUELY, EMBDEN und MARX¹ konnten mittelst der Naphthalinsulfocchloridmethode Glykokoll im normalen Menschenharn nachweisen. Im normalen Menschenharn sind sonst, abgesehen von dem Glykokoll und Histidin, trotz zahlreicher Untersuchungen Aminosäuren nicht oder höchstens nur spurenweise direkt nachgewiesen worden, während man dagegen unter pathologischen Verhältnissen solche mehrmals gefunden hat. Die quantitative Bestimmung der Aminosäuren geschieht durch Formoltitrierung nach HENRIQUES und SÖRENSEN (vgl. Fußnote 5, Seite 598). FOLIN hat auch eine kolorimetrische Bestimmungsmethode angegeben (Journ. of biol. Chem. 51).

In dem Harn kommen auch schwer oder nicht dialysierende Substanzen, die sog. adialysablen Stoffe, vor. Zum Teil bestehen sie aus Chondroitinschwefelsäure, deren Tagesmenge nach PONS 0,08—0,09 g betragen soll, und ferner aus Nukleinsäure, ein wenig Harnsäure, tierischem Gummi, Mukoid, den kolloidalen stickstoffhaltigen Stoffen (nach SALKOWSKI, vgl. S. 593) und aus unbekanntem Stoffen. SASAKI fand im normalen Harn 0,218—0,68 g solche Stoffe pro 1 Liter; EBEBECKE fand 1,44 g bei Männern. Bei schwangeren Frauen fand SAVARÉ etwas höhere Werte (0,6 g im Liter) als bei Nichtschwangeren (0,4 g). Die Menge ist gesteigert im Fieber, bei Pneumonie, Diabetes, Karzinom, bei Nephritis und besonders bei Epilepsie und Eklampsie, wo SAVARÉ² in einem Falle sogar 13,84 g pro Liter fand. Die bei Epilepsie und Eklampsie auftretenden adialysablen Stoffe sollen giftig wirken.

Phosphorhaltige organische Verbindungen, wie Glycerinphosphorsäure, Phosphorfleischsäure (?) u. a., welche beim Schmelzen mit Salpeter und Alkali Phosphorsäure geben, finden sich auch im Harn (LÉPINE und EYMONNET, OERTEL). Bei einer Ausscheidung von täglich ungefähr 2,0 g Gesamt-P₂O₅ werden nach OERTEL im Mittel etwa 0,05 g P₂O₅ als organisch gebundener Phosphor ausgeschieden. Nach KONDO wird die Menge der fraglichen phosphorhaltigen Verbindungen durch Aufnahme von Phosphatiden und Nukleinen vermehrt, aber nicht in so hohem Grade wie die Menge der Phosphorsäure. Nach SYMMERS³ kann in vielen pathologischen Zuständen der organisch gebundene Phosphor (als Säure) 25—50% der gesamten Phosphorsäure betragen. Bei lymphatischer Leukämie und ganz besonders bei degenerativen Krankheiten des Nervensystems steigt ihre Menge.

Enzyme verschiedener Art hat man aus dem Harn isoliert. Als solche werden (Pepsin) Propepsin, diastatisches Enzym und Lipase angegeben. Über das Vorkommen von Trypsin sind die Angaben etwas abweichend; aber meistens hat man negative Resultate erhalten. HEDIN und Mitarbeiter⁴ haben im normalen Menschenharn eine wie Erepsin wirkende, sekundäre und daneben bisweilen Spuren von einer mehr trypsinähnlichen, primären Protease gefunden. Die letztere kam dagegen in ziemlicher Menge in eiweißhaltigem Harn vor.

Muzin. Die Nubecula besteht, wie K. MÖRNER⁵ gezeigt hat, aus einem Mukoid, welches 12,74% N und 2,3% S enthält. Dieses Mukoid, welches anscheinend von den Harnwegen stammt, kann auch in sehr geringer Menge in den Harn in Lösung übergehen. Über die Natur des im Harn sonst angeblich vorkommenden Muzins und Nukleoalbumins vgl. man unten (pathol. Harnbestandteile).

Harngifte oder mehr oder weniger giftig wirkende Substanzen, teilweise unbekannter Art, welche oft als alkaloidähnliche Substanzen bezeichnet werden, kommen, wie schon aus älteren Untersuchungen (POUCHET, BOUCHARD, ADUCCO u. a.) hervorging, wie aber namentlich spätere Untersuchungen von KUTSCHER, LOHMANN und ENGELAND gezeigt haben, im normalen Harn vor. Zu dieser Gruppe gehören das von DE FILIPPI und später von K. BAUER nachgewiesene Trimethylamin, welches von den Phosphatiden stammt; ferner die von KUTSCHER, wie von KUTSCHER und LOHMANN gefundenen Basen Methylguanidin (auch von ACHELIS gefunden), Dimethylguanidin, Novain (schon von DOMBROWSKI gefunden), Reduktonovain C₇H₁₇NO₂, Gynasin, C₁₄H₂₂N₂O₃ (aus Frauenharn), Mingin C₁₃H₁₈N₂O₂, Vitiatin (Kapitel II) und das Methylpyridinchlorid, welches wahrscheinlich von Tabakrauchen und Kaffeetrinken herrührt; ferner die von KUTSCHER und ENGELAND gefundenen Imidazolderivate Histidin und Imidazolaminoessigsäure, und endlich auch das Urohypertensin und Urohypotensin von ABELOUS und E. BARDIER⁶).

¹ Literatur bei SAMUELY I. c. und A. MARX, HOFMEISTERS Beiträge 11. ² CH. PONS, HOFMEISTERS Beiträge 9; K. SASAKI ebenda 9; M. SAVARÉ ebenda 9 u. 11; U. EBEBECKE, Bioch. Zeitschr. 13. ³ OERTEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 26, wo auch die Arbeiten anderer zitiert sind; K. KONDO, Bioch. Zeitschr. 28; SYMMERS, Bioch. Zentralbl. 3, 617. ⁴ Über Trypsin im Harn vgl. man F. JOHANSOSN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 85, wo man die Literatur findet; HEDIN mit Y. MASAI ebenda 100; vgl. ferner HEDIN ebenda 104 und Arch. Neerl. d. Physiol., PEKELHARING-Festschrift 1918. ⁵ Skand. Arch. f. Physiol. 6. ⁶ Ausführlicheres über Harngifte findet man bei HUPPERT-NEUBAUER, Harnanalyse und bei C. NEUBERG, Der Harn usw., Berlin 1911, wo man auch reichliche Literaturangaben findet

Unter pathologischen Verhältnissen kann, wie man annimmt, die Menge solcher Harnbestandteile vermehrt sein und auch andere Stoffe entstehen (BOUCHARD, LÉPINE und GUERIN, VILLIERS, GRIFFITHS, ALBU u. a.). Unter anderen hat besonders BOUCHARD die giftigen Eigenschaften des Harnes zum Gegenstand mehr eingehender Untersuchungen gemacht. Er hat dabei gefunden, daß der Nachtharn weniger giftig als der Tagesharn ist und daß die giftigen Bestandteile im Tages- und Nachtharne nicht dieselben Wirkungen haben. Um die Giftigkeit des Harnes unter verschiedenen Verhältnissen vergleichen zu können, bestimmt BOUCHARD den urotoxischen Koeffizienten und als solchen bezeichnet er das Gewicht der Kaninchen in Kg., welches durch die vom Kg. Körpergewicht des Versuchsindividuum in 24 Stunden entleerte Harnmenge getötet wird.

Diejenigen Stoffe, welche den Geruch des normalen Harnes bedingen, sind nicht näher bekannt. Als das Geruchsprinzip des Harnes bezeichnen W. M. DEHN und F. A. HARTMAN¹ ein nach Zusatz von Schwefelsäure und Destillation erhaltenes hellgelbes, in Wasser unlösliches Öl, welches sie Urinod nennen und die Formel C_6H_8O haben soll. In irgend einer Beziehung zu dem Urinod steht vielleicht das von W. MOOSER² als Urogon bezeichnete Öl STÄDELEERS, welches das Kresol des Rinderharnes begleitet und zum Unterschied von den Phenolen in Alkalien nicht löslich sein soll. Die Formel des Urogons ist nach MOOSER C_7H_8O . Das Urogon, welches auch in geringer Menge im Menschenharn, in größter Menge im Harn von Herbivoren und in kleinster Menge in dem der Karnivoren vorkommt, ist nach E. FRICKE³ und auch nach R. J. ANDERSON⁴ von der Art der Ernährung abhängig. Nach ANDERSON besteht es größtenteils aus Parakresol, enthält aber daneben eine nicht phenolartige, ölarartige Substanz, die beim Menschen die Zusammensetzung $C_7H_{12}O$ hat und von der Nahrung stammt.

In Tierharnen hat man mehrere, in Menschenharnen nicht gefundene Stoffe beobachtet. Zu diesen gehören: die schon oben besprochene Kynurensäure, die im Hundeharne ebenfalls gefundene Urokaninsäure, welche nach A. HUNTER Imidazolakrylsäure ist, die von dem Histidin stammt⁵, die aus Kuhharn bei der Destillation erhaltenen Säuren, Damalur- und Damolsäure — nach SCHOTTEN⁶ wahrscheinlich ein Gemenge von Benzoesäure mit flüchtigen Fettsäuren — und die in Harnkonkrementen gewisser Tiere gefundene Lithursäure.

III. Anorganische Bestandteile des Harnes.

Chloride. Das im Harne vorkommende Chlor ist zweifelsohne auf sämtliche in diesem Exkrete enthaltene Basen verteilt; die Hauptmasse desselben betrachtet man jedoch als an Natrium gebunden. In Übereinstimmung hiermit drückt man auch allgemein die Menge des Chlors im Harne in NaCl aus.

Die Frage, ob ein Teil des im Harne enthaltenen Chlors in organischer Bindung vorkommt, wie BERLIOZ und LEPINOIS behaupteten, ist noch streitig⁷.

Der Gehalt des Harnes an Chlorverbindungen unterliegt bedeutenden Schwankungen. Im allgemeinen berechnet man jedoch denselben für einen gesunden, erwachsenen Mann bei gemischter Kost zu 10–15 g NaCl pro 24 Stunden. Auf die Menge des Kochsalzes im Harne wirkt vor allem der Salzgehalt der Nahrung ein, mit welchem die Chlorauscheidung zu- und abnimmt. Reichliches Wassertrinken steigert auch die Chlorauscheidung, welche angeblich während der Arbeit größer als in der Ruhe (während der Nacht) sein soll. Gewisse organische Chlorverbindungen, wie z. B. Chloroform, können die Ausscheidung von anorganischen Chloriden durch den Harn steigern.

Bei Diarrhöen, bei schneller Bildung von größeren Transsudaten und Exsudaten wie auch bei akuten fieberhaften Krankheiten zur Zeit der Krise (Pneumonie) und bei Nephritis mit Neigung zu Ödembildung und Chlorretention kann die Kochsalzausscheidung bedeutend herabgesetzt sein. In Krankheiten im übrigen kann die Chlorauscheidung bedeutende Abweichungen von dem normalen Ver-

¹ Journ. of Amer. Chem. Soc. 36. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 63. ³ PFLÜGERS Arch. 156. ⁴ Journ. of biol. Chem. 26. ⁵ A. HUNTER, Journ. of biol. Chem. 11. Vgl. Y. KOTAKE und M. KONISHI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 122 und KONISHI ebenda 143. ⁶ SCHOTTEN ebenda 7. ⁷ BERLIOZ und LEPINOIS, vgl. Chem. Zentralbl. 1894; vgl. unter neueren Arbeiten O. BAUMGARTEN, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 5 und A. T. CAMERON und M. S. HOLLENBERG, Journ. of biol. Chem. 44.

halten zeigen; hier wie im physiologischen Zustande übt jedoch die Kochsalzaufnahme mit der Nahrung den größten Einfluß auf die NaCl-Ausscheidung aus.

Die quantitative Bestimmung des Chlors im Harn geschieht am einfachsten durch Titration mit Silbernitratlösung, wobei der Harn jedoch weder Eiweiß (welches, wenn es vorkommt, durch Koagulation entfernt werden muß), noch Jod- bzw. Bromverbindungen enthalten darf.

Bei Gegenwart von Bromiden oder Jodiden verdunstet man eine abgemessene Menge Harn zur Trockne, verbrennt den Rückstand mit Salpeter und Soda, löst die Schmelze in Wasser und entfernt das Jod oder Brom durch Zusatz von verdünnter Schwefelsäure und etwas Nitrit und vollständiges Ausschütteln mit Schwefelkohlenstoff. In der so behandelten Flüssigkeit kann man dann nach der VOLHARDSchen Methode mit Silbernitrat die Chloride titrieren. Die Menge der Bromide oder Jodide berechnet man als Differenz aus der Menge Silbernitratlösung, welche zur Titration dieser Lösung der Schmelze einerseits und des entsprechenden Volumens des ursprünglichen Harnes andererseits verbraucht worden ist.

Die sonst ausgezeichnete Titriermethode von MOHR, nach welcher mit Silbernitrat in neutraler Flüssigkeit mit neutralem Kaliumchromat als Indikator titriert wird, kann bei genauen Arbeiten nicht im Harn direkt zur Anwendung kommen. Es werden nämlich von dem Silbersalze auch organische Harnbestandteile ausgefällt, und die Zahlen für das Chlor fallen infolge hiervon etwas zu hoch aus. Will man nach dieser Methode arbeiten, so müssen deshalb auch die organischen Harnbestandteile zuerst durch Einäschern unter Zusatz von chlorfreiem Salpeter unschädlich gemacht werden.

Nach BANG und LARSSON¹ kann man die störenden, mit AgNO₃ reagierenden Substanzen durch Schütteln des Harnes mit Blutkohle entfernen. Der Wert dieses Verfahrens wird aber dadurch wesentlich vermindert, daß nicht jedes Blutkohlenpräparat brauchbar ist, und daß man infolgedessen erst eine besondere Untersuchung der Blutkohle ausführen muß.

Die Silbernitratlösung kann eine $\frac{n}{10}$ -Lösung sein. Oft gibt man ihr aber eine solche Stärke, daß je 1 ccm 0,006 g Cl bzw. 0,010 g NaCl entspricht. In diesem letztgenannten Falle enthält die Lösung 29,075 g AgNO₃ im Liter.

Modifikationen der MOHRschen Methode sind von FREUND und TOEPFER wie auch von BÖDTKER² angegeben worden.

Die Methode von VOLHARD. Statt der vorhergehenden benutzt man allgemein die VOLHARDSche Methode, welche im Harn direkt zur Verwendung kommen kann. Das Prinzip dieser Methode ist folgendes. Aus dem mit Salpetersäure angesäuerten Harn fällt man alles Chlor mit überschüssigem Silbernitrat aus, filtriert ab und bestimmt in einem abgemessenen Teil des Filtrates mit Rhodanalkalilösung die Menge des überschüssig zugesetzten Silbersalzes. Dieses letztere wird von der Rhodanlösung vollkommen gefällt, und als Indikator benutzt man dabei eine Lösung von Ferrisalz, welches bekanntlich mit der kleinsten Menge Rhodan eine von Eisenrhodanid rotgefärbte Flüssigkeit gibt.

Zu dieser Titrierung sind erforderlich: 1. Eine Silbernitratlösung, welche 29,075 g AgNO₃ im Liter enthält und von welcher also 1 ccm 0,010 g NaCl oder 0,00607 g Cl entspricht; 2. eine bei Zimmertemperatur gesättigte Lösung von chlorfreiem Eisenalaun oder Ferrisulfat; 3. chlorfreie Salpetersäure von dem spez. Gewichte 1,2 und 4. eine Rhodanalkaliumlösung, welche 8,3 g KCNS im Liter enthält und von welcher 2 ccm also 1 ccm der Silbersalzlösung entsprechen.

Man löst etwa 9 g Rhodanalkalium in Wasser und verdünnt zum Liter. Den Gehalt dieser Lösung an KCNS bestimmt man darauf mit der Silbernitratlösung in folgender Weise. Von der Silbersalzlösung mißt man 10 ccm ab, setzt dann 5 ccm Salpetersäure und 1 bis 2 ccm Ferrisalzlösung zu und verdünnt mit Wasser zu etwa 100 ccm. Hierauf läßt man unter stetigem Umrühren die Rhodanlösung aus der Bürette zufließen, bis eine nach Umrühren nicht verschwindende schwache Rotfärbung der Flüssigkeit eintritt. Dem in dieser Weise gefundenen Gehalte an Rhodanalkali entsprechend wird die Rhodanlösung darauf mit Wasser verdünnt. Man titriert noch einmal mit 10 ccm AgNO₃-Lösung und korrigiert die Rhodanlösung durch vorsichtigen Wasserzusatz, bis 20 ccm derselben genau 10 ccm der Silberlösung entsprechen.

¹ Bioch. Zeitschr. 49. ² FREUND und TOEPFER, MALYS Jahresb. 22; BÖDTKER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 20.

Bei Chlorbestimmungen im Harn nach dieser Methode verfährt man auf folgende Weise. In einem mit eingeschliffenem Glasstöpsel versehenen Kolben, welcher bis zu einer bestimmten Marke am Halse 100 ccm faßt, läßt man erst genau 10 ccm Harn einfließen, fügt dann 5 ccm Salpetersäure hinzu, verdünnt mit etwa 50 ccm Wasser und läßt dann genau 20 ccm der Silbernitratlösung hinzuzießen. Man schließt nun den Kolben mit dem Stöpsel, schüttelt stark um, spritzt den Stöpsel mit destilliertem Wasser über den Kolben ab und füllt diesen letzteren mit destilliertem Wasser bis zur Marke. Man verschließt nun wieder mit dem Stöpsel, mischt sorgfältig durch Schütteln und filtriert durch ein trockenes Filtrum. Von dem Filtrate mißt man mit einer trockenen Pipette 50 ccm ab, setzt 3 ccm der Ferrisalzlösung zu und läßt dann die Rhodanlösung vorsichtig zufließen, bis die über dem Niederschlage stehende Flüssigkeit eine bleibende rötliche Farbe angenommen hat. Die Berechnung ist sehr einfach. Wenn z. B. zur Erzeugung der Endreaktion 4,6 ccm Rhodanlösung verbraucht wurden, so sind also für 100 ccm Filtrat (= 10 ccm Harn) 9,2 ccm derselben Lösung nötig. 9,2 ccm Rhodanlösung entsprechen aber 4,6 ccm Silberlösung, und es waren also zur vollständigen Ausfällung der Chloride in 10 ccm Harn $20 - 4,6 = 15,4$ ccm Silberlösung erforderlich = 0,154 g NaCl. Der Gehalt des fraglichen Harnes an Chlornatrium war also 1,54‰ oder 15,4‰. Wenn man zu der Bestimmung stets 10 ccm Harn nimmt, immer 20 ccm AgNO₃-Lösung zusetzt und zu 100 ccm mit Wasser verdünnt, so findet man, wenn man die auf 50 ccm Filtrat verbrauchten Kubikzentimeter Rhodanlösung (R) von 20 abzieht, direkt den Gehalt des Harnes an NaCl in 1000 Teilen. Der Gehalt an NaCl in ‰ ist also unter diesen Bedingungen = $20 - R$, und der Prozentgehalt NaCl also $\frac{(20 - R)}{10}$.

Wenn man es nötig findet, die organischen Harnbestandteile vor der Titrierung zu zerstören, kann man dies nach DEHN¹ am einfachsten in der Weise erreichen, daß man den Harn (10 ccm) nach Zusatz von einem kleinen Löffel voll Natriumperoxyd auf dem Wasserbade zur Trockne verdampft, darauf mit Salpetersäure sehr schwach ansäuert und nach VOLHARD titriert. Die Verbrennung ist hierbei überflüssig.

Zur approximativen Bestimmung der Menge der Chloride im Harn hat EKEHORN die VOLHARDSche Titriermethode benutzt, indem er zu der Bestimmung ein in halben Kubikzentimetern geteiltes, an einen Ende geschlossenes Rohr, von ihm Chlorometer genannt, verwendet. Die Reagenzlösungen sind folgende: a) Ein Gemenge von 20 ccm Silbernitratlösung (nach VOLHARD), 5 ccm Salpetersäure und Wasser bis zu 100 ccm und b) 40 ccm Rhodankaliumlösung (nach VOLHARD) und 60 ccm einer bei Zimmertemperatur gesättigten Lösung von chlorfreiem Eisenalaun. Die Silbernitratlösung, von der also je 1 ccm 0,002 g NaCl entspricht, ist der Eisenrhodanidlösung äquivalent. In das gradierte Rohr kommen erst 2 ccm Harn und dann 0,5 ccm Rhodanidlösung, und darauf setzt man von der Silbernitratlösung allmählich zu (unter Mischung in dem mit einem Kautschukstöpsel zu schließenden Rohre), bis zu eben verschwindender Färbung des Rhodanides. Für die 0,5 ccm Rhodanidlösung werden von der Silberlösung 0,5 ccm abgezogen; das Rohr ist aber in der Weise gradiert, daß der Gehalt des Harnes an NaCl in ‰ direkt am Rohre abgelesen wird. Der Unterschied von den bei Titrierung nach VOLHARD erhaltenen Zahlen beträgt nach C. TH. MÖRNER² 0,25 bis höchstens 0,5‰.

Zur approximativen Schätzung der Menge der Chloride im Harn (welcher frei von Eiweiß sein muß) macht man sonst den letzteren stark sauer mit Salpetersäure und läßt dann in ihn einen Tropfen einer konzentrierten Silbernitratlösung (1 : 8) hineinfallen. Bei normalem Chlorgehalte sinkt der Tropfen als ein ziemlich kompaktes käsiges Klümpchen zum Boden. Je geringer der Chlorgehalt ist, um so weniger fest und kohärent wird die Fällung, und bei Gegenwart von nur sehr wenig Chlor erhält man einen weißen, feinkörnigen Niederschlag oder auch nur eine Trübung bzw. Opalisierung.

Phosphate. Die Phosphorsäure kommt, wie man allgemein annimmt, im sauren Harn teils als zweifach saures (primäres), MH₂PO₄, und teils als einfach saures (sekundäres), M₂HPO₄, Phosphat vor, welche beide Phosphate jedoch gleichzeitig im sauren Harn sich vorfinden können. Das Verhältnis der beiden Salze zueinander kann recht bedeutend wechseln; in dem sauren Harn kommt jedoch regelmäßig überwiegend das zweifach saure Salz vor und in vielen Fällen scheint der Harn fast nur zweifach saures Phosphat zu enthalten. Die totale

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 44. ² EKEHORN, Hygiea, Stockholm 1906; MÖRNER, Upsala Läkaref. Förh. (N. F.) 11.

Phosphorsäuremenge ist sehr schwankend und sie hängt von der Art und Menge der Nahrung ab. Im Mittel wird sie zu rund 2,5 à 3,5 g P_2O_5 , mit Schwankungen von 1–5 g pro 24 Stunden angeschlagen. Gewöhnlichenfalls rührt die Phosphorsäure des Harnes nur zum kleinen Teil von innerhalb des Organismus verbrannten organischen Verbindungen, Nukleinen und Phosphatiden, her. Bei einseitiger Zufuhr von nukleinreichen oder pseudonukleinreichen Substanzen kann dagegen ihre Menge wesentlich vermehrt werden, doch bleibt es noch unentschieden, in welchem Grade die Phosphorsäureausscheidung als Maß für die Resorption und Zersetzung solcher Stoffe dienen kann¹. Die Hauptmasse der ausgeschiedenen Phosphorsäure stammt jedenfalls von den Phosphaten der Nahrung her, und die Menge der ausgeschiedenen Phosphorsäure ist am größten, wenn die Nahrung reich an Alkaliphosphaten im Verhältnis zu der Menge des Kalkes und der Magnesia ist. Enthält die Nahrung viel Kalk und Magnesia, so können reichliche Mengen von Erdphosphaten mit den Exkrementen ausgeschieden werden, und trotz einer nicht unbedeutenden Menge Phosphorsäure in der Nahrung wird in diesem Falle der Phosphorsäuregehalt des Harnes gering. Dies gilt jedenfalls in erster Linie für den Fleischfresser, bei welchem die Niere das Hauptorgan für die Ausscheidung der Alkaliphosphate ist. Beim Menschen scheint nach EHRSTRÖM der Kalkgehalt der Nahrung keine so bedeutende Rolle zu spielen, indem nämlich in seinen Versuchen etwa die Hälfte der als $CaHPO_4$ eingenommenen Phosphorsäure zur Resorption kam; doch hängt auch beim Menschen die Größe der Phosphorsäureausscheidung durch den Harn nicht nur von der Totalmenge der Phosphorsäure in der Nahrung, sondern auch von dem relativen Mengenverhältnis der alkalischen Erden und der Alkalisalze in der Nahrung ab. Bei Pflanzenfressern, bei welchen auch das subkutan injizierte Phosphat durch den Darm ausgeschieden wird (BERGMANN), ist der Harn regelmäßig arm an Phosphaten².

Da die Größe der Phosphorsäureausscheidung am meisten von der Beschaffenheit der Nahrung und der Resorption der Phosphate aus dem Darne abhängt, ist es zu erwarten, daß die Phosphorsäure- und Stickstoffausscheidung im allgemeinen nicht parallel gehen sollen. Dem ist auch so, wie die Erfahrungen vieler Forscher zeigen, und nach EHRSTRÖM hat der Organismus die Fähigkeit, während verhältnismäßig langer Zeit große Phosphormengen aufzustapeln, unabhängig von dem Verhalten der Stickstoffbilanz. Bei einer bestimmten gleichmäßigen Ernährung kann jedoch die Relation zwischen Stickstoff- und Phosphorsäure im Harn annähernd konstant sein. Dies ist z. B. der Fall bei ausschließlicher Fütterung mit Fleisch, wobei, wie VOIT³ an Hunden beobachtet hat, wenn der Stickstoff und die Phosphorsäure (P_2O_5) der Nahrung genau im Harn und Kot wiedererscheinen, die obige Relation gleich 8,1:1 ist. Beim Hungern können, wie die Zusammenstellungen von K. TIGERSTEDT⁴ zeigen, die phosphorhaltigen Bestandteile des Körpers in größerer Menge als bei Zufuhr einer sehr phosphorarmen Nahrung zugrunde gehen. Beim Hungern wird übrigens die Relation N: P_2O_5 derart verändert, daß relativ mehr P_2O_5 als bei ausschließlicher Fleischfütterung ausgeschieden wird, was darauf hindeutet, daß hierbei außer Fleisch und verwandten Geweben auch ein anderes phosphorsäurereiches Gewebe reichlich zerfällt. Dieses Gewebe ist, wie die Hungerversuche lehrten, das Knochengewebe. Angestrengte Muskelarbeit soll nach PREYSZ, OLSAVSZKY,

¹ Vgl. hierüber u. a. GÜMLICH, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18; ROOS ebenda 21; WEINTRAUD, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1895; MILROY und MALCOLM, Journ. of Physiol. 23; RÖHMANN und STEINITZ, PFLÜGERS Arch. 72; LOEWI, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 44 u. 45. ² EHRSTRÖM, Skand. Arch. f. Physiol. 14; BERGMANN, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 47. ³ Physiologie des allgemeinen Stoffwechsels und der Ernährung in L. HERMANN'S Handbuch 6, Teil 1, S. 79. ⁴ Skand. Arch. f. Physiol. 16.

KLUG, J. MUNK und MAILLARD¹ die Phosphorsäureausscheidung bedeutend vermehren können. Im Anschluß an seine Untersuchungen über das Verhalten des Laktazidogens bei der Muskelarbeit hat auch EMBDEN mit E. GRAFF² gezeigt, daß angestrengte Arbeit bei gesunden jungen Männern eine sehr erhebliche Steigerung der Phosphorsäureausscheidung durch den Harn bewirken kann.

Da die Phosphorsäure zum Teil von den Nukleinen stammt, hätte man in Krankheiten, in welchen die Ausscheidung der Purinkörper vermehrt ist, auch eine vermehrte Phosphorsäureausscheidung zu erwarten. Dies ist indessen wenigstens nicht immer der Fall, und man hat sogar Fälle von gesteigerter Purinkörperausfuhr mit verminderter Phosphorsäureausscheidung beobachtet. Es sind ebenfalls Fälle von Leukämie beobachtet worden, in welchen trotz bedeutender Vermehrung der Leukozyten die Phosphorsäureausscheidung herabgesetzt war. In solchen Fällen kann es um eine verspätete Ausscheidung der Phosphorsäure oder eine Retention derselben sich handeln. Das letztere soll übrigens auch in fieberhaften Krankheiten und bei Nierenleiden vorkommen können. Der Harn hat bisweilen auch die Neigung, spontan oder beim Erwärmen einen Niederschlag von Erdphosphaten abzusetzen, was man als Phosphaturie bezeichnet hat. Es handelt sich hierbei um eine verminderte Azidität und, wie es scheint, um eine verminderte Ausscheidung von Phosphorsäure und eine vermehrte Kalkausscheidung oder jedenfalls um eine von der gewöhnlichen wesentlich abweichende Relation zwischen Phosphorsäure und alkalischen Erden im Harne.

Quantitative Bestimmung der Gesamtposphorsäure im Harne. Diese Bestimmung geschieht am einfachsten durch Titrierung mit einer Lösung von essigsäurem Uranoxyd. Das Prinzip dieser Titrierung ist folgendes. Eine warme, freie Essigsäure enthaltende Lösung eines phosphorsauren Salzes gibt mit einer Lösung eines Uranoxydsalzes einen weißgelben oder grünlichgelben Niederschlag von phosphorsaurem Uranoxyd. Dieser Niederschlag ist unlöslich in Essigsäure, wird aber von Mineralsäuren gelöst, und aus diesem Grunde setzt man bei der Titrierung immer Natriumazetatlösung in bestimmter Menge zu. Als Indikator benutzt man gelbes Blutlaugensalz, welches nicht auf den Uranphosphatniederschlag einwirkt, mit der geringsten Menge eines löslichen Uranoxydsalzes dagegen eine rotbraune Fällung oder Färbung gibt. Die zu der fraglichen Titrierung erforderlichen Lösungen sind also: 1. eine Lösung eines Uranoxydsalzes, von welcher Lösung je 1 ccm 0,005 g P_2O_5 entspricht, und welche also 20,3 g Uranoxyd im Liter enthalten muß. 20 ccm dieser Lösung entsprechen also 0,100 g P_2O_5 ; 2. eine Lösung von Natriumazetat und 3. eine frisch bereitete Lösung von Ferrozyankalium.

Die Uranlösung bereitet man sich aus Urannitrat oder Uranazetat. Man löst etwa 35 g essigsäures Uranoxyd in Wasser, setzt etwas Essigsäure zu, um vollständige Lösung zu erzielen, und verdünnt zum Liter. Den Gehalt der Lösung ermittelt man durch Titration mittelst einer Natriumphosphatlösung von genau bekanntem Gehalte (10,085 g kristallisiertes Salz im Liter, was einem Gehalte von 0,100 g P_2O_5 in 50 ccm gleich ist). Man verfährt hierbei in derselben Weise wie bei der Titrierung im Harne (vgl. unten) und korrigiert die Lösung durch Verdünnung mit Wasser und neues Titrieren, bis 20 ccm der Uranlösung genau 50 ccm der obigen Phosphatlösung entsprechen.

Die Natriumazetatlösung soll in 100 ccm 10 g Natriumazetat und 10 g Acidum aceticum concentratum enthalten. Zu jeder Titrierung nimmt man von dieser Lösung 5 ccm auf je 50 ccm Harn.

Bei der Ausführung der Titration mißt man in ein Becherglas 50 ccm des filtrierten Harnes ab, setzt 5 ccm der Natriumazetatlösung zu, bedeckt das Becherglas mit einem Uhrgläschen und erwärmt im Wasserbade. Hierauf läßt man die Uranlösung aus der Bürette zufließen, und wenn der Niederschlag nicht mehr sich merkbar vermehrt, läßt man einen herausgenommenen Tropfen auf einer Porzellanplatte mit einem Tropfen Blutlaugensalzlösung zusammenfließen. So lange noch zu

¹ PREYSZ, vgl. MALYS Jahresb. 21; OLSAVSZKY und KLUG, PFLÜGERS Arch. 54; MUNK, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1895; MAILLARD, Journ. de Physiol. et de Pathol. 10 u. 11.
² Zeitschr. f. physiol. Chem. 113.

wenig Uranlösung zugesetzt worden ist, bleibt die Farbe hierbei nur blaßgelb, und man muß mehr Uranlösung zusetzen; sobald man aber den geringsten Überschuß von Uranlösung zugesetzt hat, wird die Farbe schwach rötlich braun. Hat man diesen Punkt erreicht, so erwärmt man von neuem und wiederholt die Prüfung mit einem neuen Tropfen. Erhält man auch diesmal eine Färbung von derselben Stärke wie die Endreaktion bei der Titerstellung, so ist die Titration beendet. Widrigenfalls setzt man die Uranlösung tropfenweise zu, bis eine nach erneuertem Erwärmen bleibende Färbung hervortritt, und wiederholt dann den Versuch mit neuen 50 ccm des Harnes. Die Berechnung ist so einfach, daß es überflüssig ist, dieselbe durch ein Beispiel zu beleuchten.

Einfacher wird die Titrierung, wenn man als Indikator Cochenilletinktur (25–30% Alkohol) verwendet, deren rote Farbe durch den geringsten Überschuß von Uransalz in Grün umschlägt. Man versetzt das Harnnatriumazetatgemenge mit 0,5 ccm Cochenilletinktur und titriert wie oben, bis die Flüssigkeit schwach, aber bleibend grün gefärbt wird.

Auf die nun angegebene Weise bestimmt man die Gesamtmenge der Phosphorsäure im Harn. Will man dagegen die an alkalischen Erden und die an Alkalien gebundene Phosphorsäure gesondert kennen lernen, so bestimmt man erst die gesamte Phosphorsäure in einer Harnportion und scheidet dann in einer anderen Portion die Erdphosphate mit Ammoniak aus. Den Niederschlag sammelt man auf einem Filtrum, wäscht ihn aus, spült ihn mit Wasser in ein Becherglas hinab, setzt Essigsäure zu und löst ihn durch Erwärmen. Diese Lösung verdünnt man darauf mit Wasser zu 50 ccm, setzt 5 ccm Natriumazetatlösung hinzu und titriert wie oben mit Uranlösung. Die Differenz der in beiden Bestimmungen gefundenen Phosphorsäuremengen gibt die Menge der an Alkalien gebundenen Phosphorsäure an. Die Resultate fallen indessen nicht ganz genau aus, weil bei der Ausfällung mit Ammoniak eine teilweise Umsetzung der Monophosphate der Erdalkalien und auch des Kalziumdiphosphates zu Triphosphaten der Erdalkalien und Ammoniumphosphat geschieht, wodurch das Verhältnis zugunsten der an Alkalien gebundenen, in Lösung bleibenden Phosphorsäure etwas verändert wird.

Sulfate. Die Schwefelsäure des Harnes rührt nur zum ganz kleinen Teil von Sulfaten der Nahrung her. Zum unverhältnismäßig größten Teil entsteht sie bei der Verbrennung des schwefelhaltigen Eiweißes im Körper, und es ist hauptsächlich diese Schwefelsäurebildung aus dem Eiweiße, welche den oben besprochenen Überschuß von Säure, den Basen gegenüber, im Harn bedingt. Die Menge der durch den Harn ausgeschiedenen Schwefelsäure kann zu etwa 2,5 g H_2SO_4 pro 24 Stunden angeschlagen werden. Da die Schwefelsäure hauptsächlich aus dem Eiweiße stammt, geht auch die Schwefelsäureausscheidung der Stickstoffausscheidung ziemlich parallel, und das Verhältnis $\text{N}:\text{H}_2\text{SO}_4$ ist auch ziemlich regelmäßig = 5:1. Ein vollständiger Parallelismus ist nicht zu erwarten, weil einerseits ein Teil des Schwefels stets als neutraler Schwefel ausgeschieden wird und andererseits der (niedrige) Gehalt der verschiedenen Proteinstoffe an Schwefel relativ weit größere Abweichungen als der (hohe) Gehalt an Stickstoff zeigt. Im großen und ganzen gehen indessen sowohl unter normalen wie unter krankhaften Verhältnissen die Stickstoff- und Schwefelsäureausscheidung einander ziemlich parallel. Die Schwefelsäure kommt im Harn teils präformiert (als Sulfatschwefelsäure) und teils als Ätherschwefelsäure vor. Man bezeichnet allgemein jene als A- und diese als B-Schwefelsäure.

Die Menge der Gesamtschwefelsäure bestimmt man, unter Beobachtung der in ausführlicheren Handbüchern gegebenen Vorschriften, in der Weise, daß man 100 ccm des filtrierten Harnes nach Zusatz von 5 ccm konzentrierter Salzsäure 15 Minuten kocht, im Sieden mit 2 ccm gesättigter BaCl_2 -Lösung füllt und dann noch einige Zeit erwärmt, bis das Bariumsulfat sich vollständig abgesetzt hat. Der Niederschlag muß nach dem Auswaschen mit Wasser auch mit Alkohol und Äther (zur Entfernung harzartiger Substanzen) gewaschen werden, bevor er nach den allgemein bekannten Vorschriften behandelt wird.

Zur getrennten Bestimmung der Sulfatschwefelsäure und der Ätherschwefelsäure kann folgendes, von SALKOWSKI¹ herrührendes Verfahren dienen: 200 ccm Harn fällt man mit dem gleichen Volumen einer Barytlösung, welche aus 2 Vol. Barythydrat- und 1 Vol. Chlorbariumlösung, beide bei Zimmertemperatur gesättigt, besteht. Man filtriert durch ein trockenes Filtrum, mißt von dem Filtrate, welches nur die Ätherschwefelsäuren enthält, 100 ccm ab, setzt 10 ccm Salzsäure von dem spez. Gewicht 1,12 zu, kocht 15 Minuten und erwärmt dann auf dem Wasserbade, bis der Niederschlag sich vollständig abgesetzt hat und die darüberstehende Flüssigkeit vollständig klar geworden ist. Dann filtriert man, wäscht mit warmem Wasser, mit Alkohol und Äther und verfährt im übrigen nach den üblichen Vorschriften. Aus der Differenz zwischen der so gefundenen Ätherschwefelsäure und der in einer besonderen Harnportion bestimmten Gesamtschwefelsäure berechnet sich die Menge der Sulfatschwefelsäure.

Die Schwefelsäure kann auch nach dem Benzidinverfahren von O. ROSENHEIM und J. C. DRUMMOND² bestimmt werden, indem man sie mit Benzidin ausfällt und dann auf die Fällung mit $\frac{n}{10}$ Lauge titriert. Es gibt auch mehrere andere, von dem gewöhnlichen Verfahren mehr oder weniger abweichende Vorschriften oder Methoden, wie das Verfahren von FOLIN³ und die mikrovolumetrische Bestimmungsmethode von HAMBURGER⁴, auf die hier hingewiesen wird.

Nitrate kommen in geringer Menge im Menschenharn vor (SCHÖNBEIN) und sie stammen wahrscheinlich von dem Trinkwasser und der Nahrung her. Nach WEYL und CITRON ist ihre Menge am kleinsten bei Fleischkost und am größten bei vegetabilischer Nahrung; die Menge soll als Mittel etwa 42,5 mg im Liter sein. Die Untersuchungen von MITCHELL und Mitarbeitern⁵ ergaben innerhalb weiter Grenzen schwankende, in einzelnen Fällen bedeutend höhere Werte (145 mg in 750 ccm Harn), und nach ihnen kann die mit dem Harn ausgeschiedene Menge größer als die mit Nahrung und Getränken eingenommene sein.

Kalium und Natrium. Die von einem gesunden Erwachsenen bei gemischter Kost pro 24 Stunden mit dem Harn ausgeschiedene Menge dieser Stoffe ist nach SALKOWSKI⁶ 3–4 g K₂O und 5–8 g Na₂O, dürfte aber als Mittel auf etwa 2–3 bzw. 4–6 g geschätzt werden können. Das Verhältnis K:Na ist gewöhnlich wie 3:5. Die Menge hängt vor allem von der Nahrung ab. Beim Hungern kann der Harn nach und nach reicher an Kalium als an Natrium werden, was von dem Aufhören der Kochsalzzufuhr und dem Umsatze der kalireichen Gewebe herrührt. Im Fieber kann ebenfalls die Menge des Kaliums relativ bedeutend größer werden, während nach der Krise das Umgekehrte der Fall ist.

Die quantitative Bestimmung dieser Stoffe geschieht nach den in größeren Handbüchern angegebenen gewichtsanalytischen Methoden. Für die Bestimmung der Gesamtmenge der Alkalien haben PRIBRAM und GREGOR und für die des Kaliums allein AUTENRIETH und BERNHEIM⁷ neuere Methoden ausgearbeitet. Eine mikrovolumetrische Bestimmung des Kaliums rührt von HAMBURGER her⁸.

Bezüglich des Ammoniaks und seiner Bestimmung wird auf S. 546 hingewiesen.

Kalzium und Magnesium kommen, wie man allgemein annimmt, zum unverhältnismäßig größten Teil als Phosphate im Harn vor. Die Menge der täglich ausgeschiedenen Erdphosphate beträgt etwas mehr als 1 g und von dieser Menge kommen nach älteren Angaben annähernd $\frac{2}{3}$ auf das Magnesium- und $\frac{1}{3}$ auf das Kalziumphosphat. Diese Angaben sind indessen, wie RENWALL und GROSS fanden, nicht richtig oder wenigstens nicht allgemein gültig, denn diese Forscher fanden im Harn mehr Kalzium als Magnesium. Ähnliches fanden auch LONG und GEPHART, und nach NELSON und BURNS⁹ wird bald das Kalzium und bald

¹ VIRCHOWS Arch. 79. ² Bioch. Journ. 8. ³ Journ. of biol. Chem. 1 und Amer. Journ. of Physiol. 13, Nr. 1. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 100. ⁵ H. MITCHELL, H. SHONLE und H. GRINDLEY, Journ. of biol. Chem. 24, wo man die Literatur findet. ⁶ VIRCHOWS Arch. 53. ⁷ PRIBRAM und GREGOR, Zeitschr. f. anal. Chem. 38; AUTENRIETH und BERNHEIM, Zeitschr. f. physiol. Chem. 37. ⁸ Bioch. Zeitschr. 71, 74. ⁹ RENWALL, Skand. Arch. f. Physiol. 16; GROSS, Bioch. Zentralbl. 4, 189; LONG und GEPHART, Journ. of Amer. Chem. Soc. 34; C. F. NELSON und W. E. BURNS, Journ. of biol. Chem. 28.

das Magnesium im Überschuß ausgeschieden. Im sauren Harn können sowohl einfach wie zweifach saure Erdphosphate sich vorfinden und die Löslichkeit der ersteren, unter denen das Kalziumsalz CaHPO_4 besonders schwer löslich ist, soll durch die Gegenwart von zweifach saurem Alkaliphosphat und Chlornatrium im Harn wesentlich erhöht werden (A. OTT)¹. Die Menge der alkalischen Erden im Harn ist wesentlich von der Menge und Beschaffenheit der Nahrung abhängig. Die resorbierten Kalksalze werden zum großen Teil wieder in den Darm ausgeschieden und die Menge der Kalksalze im Harn ist deshalb auch kein Maß für die Resorption derselben. Zufuhr von leicht löslichen Kalksalzen oder Zusatz von Salzsäure zu der Nahrung soll auch den Kalkgehalt des Harnes vermehren können, während derselbe umgekehrt durch Alkalizufuhr herabgesetzt werden kann. Wie Säurezufuhr wirkt nach GRANSTRÖM² (beim Kaninchen) Hunger oder solche Nahrung, welche eine saure Asche liefert und einen sauren Harn erzeugt. Über konstante und regelmäßige Veränderungen der Ausscheidung von Kalk- und Magnesiumsalzen in Krankheiten ist wenig Sicheres bekannt, und auch hier dürfte die Ausscheidung hauptsächlich von der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, der Säurebildung und der Säurezufuhr abhängig sein.

Die quantitative Bestimmung des Kalziums und des Magnesiums wird nach allgemein bekannten Regeln ausgeführt.

Eisen kommt im Harn in geringer Menge, aber nicht als Eisensalz, sondern in organischen Verbindungen kolloider Natur vor. Die Menge scheint eine wechselnde zu sein, und man hat in älteren Untersuchungen 1–11 mg im Liter Harn gefunden. HOFFMANN, NEUMANN und MAYER erhielten niedrigere Werte, als Mittel 1,09 und 0,983, und nach späteren Bestimmungen von WOLTER und von REICH³ soll die Menge etwa 1 mg sein. Die Menge der Kieselsäure beträgt nach den gewöhnlichen Angaben etwa 0,3‰. H. SCHULZ fand bei gemischter Kost 0,1046–0,2594 g pro Tag, und nach M. GONNERMANN⁴ soll die Menge durch Trinken von kieselreicherem Wasser vermehrt werden. Arsen ist ein spurenweise vorkommender physiologischer Harnbestandteil, dessen Menge nach BANG⁵ von der Nahrung abhängig ist und nach Fischdiät sogar 1 mg und darüber pro Tag betragen kann. Spuren von Hydroperoxyd kommen auch im Harn vor. Zu den Mineralbestandteilen des Harnes ist auch nach TH. GASSMANN⁶ das Selenoxyd zu rechnen, welches nach ihm im Harn wie im Organismus überhaupt und in atmosphärischen Niederschlägen als Phosphoroxyselenoxydkomplex sich vorfindet.

Die Gase des Harnes sind Kohlensäure, Stickstoff und Spuren von Sauerstoff. Die Menge des Stickstoffes ist nicht ganz 1 Vol.-%. Die der Kohlensäure schwankt bedeutend. Im sauren Harn ist sie kaum halb so groß wie in neutralem oder alkalischem Harn.

IV. Menge und quantitative Zusammensetzung des Harnes.

Die Menge und Zusammensetzung des Harnes sind großen Schwankungen unterworfen. Diejenigen Umstände, welche unter physiologischen Verhältnissen auf dieselben den größten Einfluß ausüben, sind jedoch folgende: Der Blutdruck und die Geschwindigkeit des Blutstromes in den Glomerulis; der Gehalt des Blutes an Harnbestandteilen, besonders an Wasser, und endlich auch der Zustand der sezernierenden Drüsenelemente selbst. Vor allem hängen selbstverständlich die Menge und die Konzentration des Harnes von der Größe der Wassermenge ab, welche dem Blute zugeführt wird, bzw. den Körper auf anderen Wegen verläßt. Es wird also die Harnabsonderung durch reichliches Wassertrinken oder verminderte Wasserabfuhr auf anderen Wegen vermehrt und umgekehrt bei verminderter Wasserzufuhr, bzw. größerem Wasserverluste auf anderen

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 10. ² Ebenda 58. ³ HOFFMANN, Zeitschr. f. anal. Chem. 40; NEUMANN und MAYER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 37; O. WOLTER, Bioch. Zeitschr. 24; M. REICH ebenda 36. ⁴ H. SCHULZ, PFLÜGERS Arch. 144; GONNERMANN, Bioch. Zeitschr. 94. ⁵ Vgl. MALYS Jahresb. 47. ⁶ Verhandl. d. Schweiz. Naturf.-Gesellsch., Luzern (1924), II (Literatur).

Wegen vermindert. Gewöhnlich wird beim Menschen durch die Nieren ebensoviel Wasser wie durch Haut, Lungen und Darm zusammen ausgeschieden. Bei niedriger Temperatur und feuchter Luft, unter welchen Verhältnissen die Wasserausscheidung durch die Haut herabgesetzt ist, kann die Harnabsonderung dagegen bedeutend zunehmen. Verminderte Wasserzufuhr oder vermehrte Ausscheidung von Wasser auf anderen Wegen — wie bei heftigen Diarrhöen, heftigem Erbrechen oder reichlicher Schweißabsonderung — vermindern dagegen die Harnabsonderung stark. So kann z. B. bei starker Sommerhitze die tägliche Harnmenge auf 500—400 ccm herabsinken, während man nach reichlichem Wassertrinken eine Harnausscheidung von 3000 ccm beobachtet hat. Die im Verlaufe von 24 Stunden entleerte Harnmenge muß also bedeutend schwanken können, gewöhnlich wird sie jedoch beim gesunden erwachsenen Manne durchschnittlich zu 1500 ccm und beim Weibe zu 1200 ccm berechnet. Das Minimum der Absonderung fällt in die Nacht, etwa zwischen 2—4 Uhr. Maxima fallen in die ersten Stunden nach dem Erwachen und in die Zeiträume von 1—2 Stunden nach den Mahlzeiten.

Die Menge der im Verlaufe von 24 Stunden abgesonderten festen Stoffe ist, selbst bei schwankender Harnmenge, ziemlich konstant und zwar um so mehr, je gleichmäßiger die Lebensweise ist. Dagegen verhält sich selbstverständlich der Prozentgehalt des Harnes an festen Stoffen im allgemeinen umgekehrt wie die Harnmenge. Die Menge der festen Stoffe pro 24 Stunden wird gewöhnlich durchschnittlich zu 60 g berechnet. Die Menge derselben kann man bisweilen mit annähernder Genauigkeit aus dem spez. Gewichte in der Weise berechnen, daß man die zweite und dritte Dezimalstelle der das spez. Gewicht bei 15° angegebenden Zahl mit dem HÄSERSCHEN Koeffizienten 2,33 multipliziert. Das Produkt gibt die Menge der festen Stoffe in 1000 ccm Harn an, und wenn die Menge des in 24 Stunden abgesonderten Harnes gemessen wird, läßt sich also die Menge der in demselben Zeitraume abgesonderten festen Stoffe leicht berechnen. Werden z. B. im Laufe von 24 Stunden 1050 ccm Harn von dem spez. Gewichte 1,021 abgesondert, so ist also die Menge der festen Stoffe:

$$21 \times 2,33 = 48,9\frac{0}{00} \frac{48,9 \times 1050}{1000} = 51,35 \text{ g.}$$

Der Harn enthielt also in diesem Falle 48,9 $\frac{0}{00}$ feste Stoffe, und die Tagesmenge der letzteren war 51,35 g.

Diejenigen Stoffe, welche unter physiologischen Verhältnissen auf die Dichte des Harnes besonders einwirken, sind das Kochsalz und der Harnstoff. Da das spez. Gewicht des ersteren 2,15, das des letzteren dagegen nur 1,32 beträgt, so ist es einleuchtend, daß, wenn das relative Mengenverhältnis dieser zwei Stoffe wesentliche Abweichungen von dem Normalen zeigt, die obige, auf dem spez. Gewichte gegründete Berechnung weniger genau werden muß. Dasselbe muß auch der Fall sein, wenn ein an normalen Bestandteilen ärmerer Harn reichlichere Mengen von fremden Stoffen, Eiweiß oder Zucker, enthält.

Die Unzuverlässigkeit der obigen Berechnungsweise hat auch G. J. SON BLOHM¹ gezeigt. Die mit dem HÄSERSCHEN Koeffizienten erhaltenen Werte weichen von den direkt gefundenen in vielen Fällen höchst erheblich, einige Male um bis zu 25% ab. Viel bessere Werte erhält man durch Anwendung des von BLOHM ermittelten Refraktometerkoeffizienten, 2,43, indem hier der Fehler in den meisten Fällen etwa 1,5, einige Male bis zu 3—4% beträgt. Die mit dem PULFRICHSCHEM Eintauchrefraktometer im Harn gefundene Zahl, mit Abzug für die Refraktometerzahl des destillierten Wassers = 15, mit dem Koeffizienten 2,43 multipliziert, gibt den Gehalt des Harnes an festen Stoffen in 1 Liter an. Wenn also in einem Falle die Refraktometerzahl gleich 31,4 gefunden wurde, erhält man durch Multiplikation von (31,4—15) = 16,4 mit 2,43 die Menge der festen Stoffe gleich 39,8. (Es wurden in diesem Falle direkt 39,2 und mit dem HÄSERSCHEN Koeffizienten 49 $\frac{0}{00}$ gefunden. Der Prozentfehler war also nach der Refraktometermethode 1,5, nach der HÄSERSCHEN 16,8.)

Wie oben erwähnt, nimmt im allgemeinen der Prozentgehalt des Harnes an festen Stoffen mit einer größeren abgesonderten Harnmenge ab, und bei einer reichlichen Harnabsonderung (einer Polyurie) hat deshalb auch in der

¹ Upsala Läkareförenings Förhandl. (N. F.) 23 (1918).

Regel der abgesonderte Harn ein niedriges spez. Gewicht. Eine wichtige Ausnahme hiervon macht jedoch die Zuckerharnruhr (Diabetes mellitus), bei welcher in sehr reichlicher Menge ein Harn abgesondert wird, dessen spez. Gewicht, des hohen Zuckergehaltes wegen, sehr hoch sein kann. Bei Absonderung von nur wenig Harn (Oligurie), wie bei starkem Schwitzen, bei Diarrhöen und beim Fieber, ist das spez. Gewicht in der Regel sehr hoch, der Prozentgehalt an festen Stoffen groß und die Farbe dunkel. Zuweilen, wie z. B. in gewissen Fällen von Albuminurie, kann jedoch umgekehrt der Harn trotz der Oligurie ein niedriges spez. Gewicht haben, blaß gefärbt und arm an festen Stoffen sein.

Für gewisse Fälle ist es auch von Interesse, die Relation zwischen Kohlenstoff und Stickstoff oder den Quotienten $\frac{C}{N}$ zu kennen. Dieser Quotient schwankt bei gesunden Menschen zwischen 0,6—1 und wird oft als Mittel zu 0,87 berechnet. Nach einigen Forschern ist er von der Natur der Nahrung abhängig und soll größer nach kohlehydratreicher als nach fettreicher Nahrung sein (PREGL, TANGL, LANGSTEIN und STEINITZ). Nach MAGNUS-ALSLEBEN wächst er nach körperlichen Anstrengungen, soll aber bei gesunden Menschen unabhängig von der Art der Ernährung wechseln. Auch in den Harnanalysen von BOUCHEZ¹ findet man Schwankungen zwischen 0,62 und 0,90, die keine regelmäßigen Beziehungen zu der Nahrung zeigen.

Wegen der großen Schwankungen, welche die Zusammensetzung des Harnes zeigen kann, ist es schwierig und von wenig Interesse, eine tabellarische Übersicht über die Zusammensetzung desselben zu liefern. Die folgende tabellarische Zusammenstellung enthält auch nur ungefähre Werte, die, was man nicht übersehen darf, nicht auf 1000 Teile Harn sich beziehen, sondern nur annähernd diejenigen Mengen der wichtigsten Hauptbestandteile angeben, welche im Laufe von 24 Stunden bei einer durchschnittlichen Harnmenge von 1500 ccm abgesondert werden. Diese Zahlen gelten übrigens nur bei einer Nahrung, welche den von VOIT herrührenden Standardzahlen, 118 g Eiweiß, 56 g Fett und 500 g Kohlehydrate pro Tag bei mittlerem Körpergewicht, einigermaßen entspricht.

Tagesmenge der festen Stoffe = 55—70 g.

Organische Bestandteile = 35—45 g.		Anorganische Bestandteile = 20—25 g.	
Harnstoff	25—35,0 g	Chlornatrium (NaCl)	10—15,0 g
Harnsäure	0,7 „	Schwefelsäure (H ₂ SO ₄)	2,5 „
Kreatinin	1,5 „	Phosphorsäure (P ₂ O ₅)	2,5 „
Hippursäure	0,7 „	Kali (K ₂ O)	3,3 „
		Ammoniak (NH ₃)	0,7 „
		Magnesia (MgO) }	0,8 „
		Kalk (CaO)	

Der Gehalt des Harnes an festen Stoffen ist durchschnittlich 40‰. Die Menge des Harnstoffes ist oft etwa 20 und die des Kochsalzes etwa 10‰.

In noch höherem Grade als bei der Analyse anderer tierischen Flüssigkeiten sind die physikalisch-chemischen Methoden in der Harnanalyse zur Anwendung gekommen. Namentlich hat man in sehr großer Menge kryoskopische Bestimmungen, aber auch Bestimmungen der Leitfähigkeit ausgeführt. Man hat ferner nach konstanten Beziehungen zwischen den nach physikalisch-chemischen und den nach analytischen Methoden gefundenen Größen, wie z. B. zwischen Gefrierpunkterniedrigung und spez. Gewicht oder Kochsalzgehalt u. a. gesucht, oder man hat auf Grundlage der nach verschiedenen Methoden erhaltenen Werte bestimmte Gesetzmäßigkeiten in der Zusammensetzung des Harnes überhaupt zu finden sich bemüht, um daraus Aufklärung über den Mechanismus der Harnabsonderung oder diagnostische Anhaltspunkte zu gewinnen. Die erhaltenen Werte sind aber, wie zu erwarten war, so außerordentlich stark schwankend und von so vielen, schwer kontrollierbaren Verhältnissen abhängig, daß aus ihnen bestimmte Schlüsse nur mit großer Vorsicht zu ziehen

¹ PREGL, PFLÜGERS Arch. 75, wo man auch die älteren Arbeiten findet; TANGL, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, Supplbd.; LANGSTEIN und STEINITZ, Zentralbl. f. Physiol. 19; E. MAGNUS-ALSLEBEN, Zeitschr. f. klin. Med. 68; BOUCHEZ, Journ. de Physiol. et de Pathol. 14.

sind. Über den Wert und die Brauchbarkeit der verschiedenen Konstanten und Relationen, welche man den theoretischen Erwägungen zugrunde legt, sind auch leider die Ansichten noch etwas divergierend, und ähnliches gilt von der AMBARDschen Konstante¹, durch die gesetzmäßige Beziehungen zwischen Harnstoff- bzw. NaCl-Ausscheidung im Harn und dem gleichzeitigen Gehalte des Blutplasmas an dem betreffenden Bestandteil ausgedrückt werden sollen. Bezüglich dieser sämtlichen Verhältnisse wird deshalb auf größere Werke über Harn- und Nierenkrankheiten hingewiesen.

V. Zufällige Harnbestandteile.

Das Auftreten zufälliger, von Arzneimitteln oder von in den Körper eingeführten fremden Stoffen herrührender Harnbestandteile kann aus praktischen Rücksichten von Bedeutung werden, weil derartige Bestandteile einerseits bei gewissen Harnuntersuchungen störend wirken und andererseits ein gutes Mittel zur Entscheidung, ob gewisse Stoffe eingenommen worden sind oder nicht, abgeben können. Von diesem Gesichtspunkte aus sollen auch einige solche Stoffe in einem folgenden Abschnitte (über die pathologischen Harnbestandteile) besprochen werden. Von einem besonders großen, physiologisch-chemischen Interesse ist jedoch das Auftreten zufälliger oder fremder Stoffe im Harne in den Fällen, in welchen sie die Art der chemischen Umsetzungen gewisser Substanzen innerhalb des Körpers zu beleuchten geeignet sind. Da die anorganischen Stoffe, welche zum großen Teil den Körper unverändert verlassen², von diesem Gesichtspunkte aus von geringerem Interesse sind, muß die Hauptaufgabe hier die sein, die Umsetzungen gewisser, in den Tierkörper eingeführten organischen Substanzen zu besprechen, insoferne als diese Umsetzungen durch Untersuchung des Harnes der Forschung zugänglich gewesen sind.

Die der aliphatischen Reihe angehörenden Stoffe fallen, wenn sie nicht durch Paarung mit anderen Stoffen vor der Verbrennung geschützt werden, in der Regel einer zu den Endprodukten des Stoffwechsels führenden Verbrennung anheim, wobei jedoch oft ein kleinerer oder größerer Teil des fraglichen Stoffes der Oxydation sich entzieht und in dem Harne unverändert erscheint. In dieser Weise verhält sich unter anderem ein Teil der dieser Reihe angehörenden Säuren, welche sonst im allgemeinen zu Wasser und Karbonaten verbrennen und den Harn alkalisch machen. Die an Kohlenstoff ärmeren flüchtigen Fettsäuren werden weniger leicht als die kohlenstoffreicheren verbrannt und sie gehen auch in etwas größerer Menge — dies gilt besonders von der Ameisensäure und der Essigsäure — unverändert in den Harn über (SCHOTTEN, GRÉHANT und QUINQUAUD)³. Die Oxalsäure soll bei Vögeln nicht oxydiert werden (GAGLIO und GIUNTI). Über ihr Verhalten bei Säugetieren und Menschen gehen die Ansichten etwas auseinander; die Untersuchungen von SALKOWSKI wie von HILDEBRANDT und DAKIN⁴ sprechen jedoch dafür, daß die Oxalsäure — in mäßigen Mengen eingeführt — zum Teil im Tierkörper oxydiert wird. Andere zweibasische Säuren wie Malonsäure, Bernsteinsäure, Glutarsäure und Äpfelsäure scheinen, wie die dreibasische Zitronensäure, vollständig oder fast vollständig abgebaut zu werden. Von der razemischen Äpfelsäure wird nach M. TOMITA die l-Form leichter als die d-Form verbrannt, und von der letzteren werden (bei Hund und Kaninchen) kleine Mengen mit dem Harne ausgeschieden. Die Traubensäure,

¹ L. AMBARD und A. WEILL, Journ. de Physiol. et de Pathol. gén. 14 (1912). ² Bezüglich des Verhaltens einiger solchen Stoffe vgl. man: HEFFTER, Die Ausscheidung körperfremder Substanzen im Harn; Ergebn. d. Physiol. 2, Abt. 1. ³ SCHOTTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 7; GRÉHANT und QUINQUAUD, Compt. Rend. 104. ⁴ Vgl. GAGLIO, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 22; GIUNTI, Chem. Zentralbl. 1897, 2; POHL, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 37; SALKOWSKI, Berl. klin. Wochenschr. 1900; HILDEBRANDT, Zeitschr. f. physiol. Chem. 35, 141; DAKIN, Journ. of biol. Chem. 3, 78. Vgl. auch E. SIEBURG und K. VIETENSE (Literatur), Zeitschr. f. physiol. Chem. 108. 214.

d,l-Weinsäure, geht (beim Hunde) zum Teil in den Harn über, und dieser unverbrannte Teil ist nach NEUBERG und SANAYOSHI optisch inaktiv. Die Angabe von BRION¹, daß die l-Weinsäure viel leichter als die d-Weinsäure verbrannt wird, dürfte wohl also kaum richtig sein.

Das oben von der vollständigen Verbrennung der Stoffe der aliphatischen Reihe Gesagte bedeutet übrigens natürlich nicht, daß diese Stoffe direkt zu den Endprodukten Wasser und Kohlensäure abgebaut werden. Der Abbau ist im Gegenteil ein stufenweiser, und die verschiedenen Zwischenstufen sind meistens nur wenig bekannt.

Der Abbau der normalen gesättigten Fettsäuren mit mehrgliedriger Kette geschieht, wie man wesentlich auf Grund der Arbeiten von F. KNOOP und DAKIN² annimmt, in erster Linie durch Oxydation in der β -Stellung, d. h. in der Gruppe, welche in β -Stellung zu der endständigen Karboxylgruppe steht. Der Abbau zu der um zwei Kohlenstoffatome ärmeren Säure geschieht infolge dieser Annahme nach dem Schema $R \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH \rightarrow R \cdot CH(OH) \cdot CH_2 \cdot COOH \rightleftharpoons R \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOH \rightarrow R \cdot COOH$. Der Tierkörper hat indessen die Fähigkeit, sowohl die Oxysäure (Alkoholsäure) durch Oxydation in die Ketosäure wie umgekehrt die letztere in die Oxysäure umzuwandeln, und dieses Verhalten, welches in dem obigen Schema angedeutet ist, macht es in gewissen Fällen schwer, zu sagen, welches Produkt das primäre und welches das sekundäre ist. So kann, um ein Beispiel eines solchen reversiblen Vorganges anzuführen, die β -Oxybuttersäure $CH_3 \cdot CH(OH) \cdot CH_2 \cdot COOH$ durch Oxydation in die Ketosäure, die Azetessigsäure $CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOH$, und diese letztere umgekehrt durch Reduktion in die β -Oxybuttersäure übergehen. Beide Prozesse können in der Leber vonstatten gehen, und da diese zwei sog. Azetonkörper beim Diabetiker eine große Bedeutung haben, können sie auch als Beispiele von dem ersten Stadium einer β -Oxydation (von n-Buttersäure) dienen. Daß die Oxydation in β -Stellung — mag dabei die Ketosäure- oder die Oxysäurebildung das Primäre sein — einen Weg zum Abbau der gesättigten Fettsäuren anzeigt, ist nicht zu bezweifeln. Dies schließt aber nicht aus, daß auch andere Wege eingeschlagen werden können, was namentlich aus den Untersuchungen über den Abbau der aromatischen Fettsäuren hervorgeht. Zu dieser Frage werden wir später zurückkommen.

Über den Abbau von Fettsäuren mit verzweigter Kohlenstoffkette liegen ebenfalls Untersuchungen vor; und hier kann ein Abbau in der Weise geschehen, daß eine Methylgruppe durch eine Hydroxylgruppe ersetzt wird, wie bei dem von J. BAER und LEON BLUM³ beobachteten Übergange von Isobuttersäure, $CH_3 \left. \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \right\} CH \cdot COOH$, in Milchsäure, $CH_3 \cdot CHOH \cdot COOH$. Daß auch hier andere Wege eingeschlagen werden können, ist wohl unzweifelhaft.

Für den Abbau der ungesättigten Fettsäuren können ebenfalls mehrere Möglichkeiten in Betracht kommen, und eine solche hat FRIEDMANN⁴ in Perfusionenversuchen mit Krotonsäure durch die überlebende Leber angezeigt. Aus dieser Säure erhielt er nämlich Azetessigsäure, die wohl durch den Übergang der ungesättigten Säure unter Wasseraufnahme in die gesättigte β -Oxysäure, die β -Oxybuttersäure, zu erklären ist: $CH_3 \cdot CH : CH \cdot COOH + H_2O \rightarrow CH_3 \cdot CH(OH) \cdot CH_2 \cdot COOH \rightarrow CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOH$.

¹ TOMITA, Bioch. Zeitschr. 123; BRION, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25; NEUBERG und S. SANAYOSHI, Bioch. Zeitschr. 36. ² F. KNOOP, HOFMEISTERS Beiträge 6 und Habilit.-Schrift, Freiburg 1904; DAKIN, Journ. of biol. Chem. 4, 5, 6 u. 9. ³ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 55 u. 56. ⁴ HOFMEISTERS Beiträge 11.

Die Aminosäuren werden, in größeren Mengen in den Tierkörper eingeführt, zum Teil unverändert ausgeschieden, und selbst unter physiologischen Verhältnissen können von den im Tierkörper gebildeten Aminosäuren Spuren in den Exkreten — Glykokoll und Histidin in den Harn und Serin in den Schweiß — übergehen. Sonst werden sie in der Regel abgebaut, es findet eine Desamidierung statt, und das abgespaltete Ammoniak dient als Material der Harnstoffbildung. Die zwei Komponenten einer razemischen α -Aminosäure verhalten sich indessen hierbei insoferne verschieden, als im Tierkörper die körperfremde Komponente schwerer und weniger vollständig, die im Körpereiweiß vorkommende Komponente dagegen leichter und vollständiger verbrannt wird.

Der Abbau der α -Aminosäuren soll regelmäßig über die Stufe der um ein Kohlenstoffatom ärmeren Fettsäuren gehen; den näheren Modus dieses Abbaues hat man aber in verschiedener Weise sich gedacht.

Nach einer lange herrschenden Ansicht nahm man eine hydrolytische Abspaltung der NH_2 -Gruppe unter Bildung der entsprechenden Oxysäure (Alkoholsäure), nach dem Schema $\text{R}\cdot\text{CH}(\text{NH}_2)\cdot\text{COOH} + \text{H}_2\text{O} = \text{R}\cdot\text{CH}(\text{OH})\cdot\text{COOH} + \text{NH}_3$, und einen darauffolgenden weiteren Abbau zu $\text{R}\cdot\text{COOH}$ an. Ein Beispiel einer solchen Desamidierung ist das Auftreten von Milchsäure im Harn nach Verfütterung von Alanin (bei Kaninchen). Hier ist jedoch die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß in erster Linie aus dem Alanin die Ketosäure, die Brenztraubensäure, $\text{CH}_3\cdot\text{CO}\cdot\text{COOH}$, gebildet wird, aus der die Milchsäure, $\text{CH}_3\cdot\text{CH}(\text{OH})\cdot\text{COOH}$, als sekundäres Reduktionsprodukt hervorgeht.

Man betrachtet nämlich nunmehr allgemein, in Übereinstimmung mit der Ansicht von O. NEUBAUER¹, nicht die hydrolytische, sondern die oxydative Desamidierung unter Bildung von einer Ketosäure $\text{R}\cdot\text{CH}(\text{NH}_2)\cdot\text{COOH} + \text{O} = \text{R}\cdot\text{CO}\cdot\text{COOH} + \text{NH}_3$ als den wesentlichen, wenn nicht den einzigen Weg des α -Aminosäureabbaues. Die Beweise für die Richtigkeit dieser Ansicht hat man wesentlich durch Versuche mit aromatischen Aminosäuren erhalten, und es sollen deshalb weiter unten Beispiele solcher Desamidierungen geliefert und auch andere Möglichkeiten für den Abbau der Aminosäuren besprochen werden.

Der nach Desamidierung zurückgebliebene Rest der Aminosäuren kann nach dem für die Fettsäuren überhaupt geltenden Gesetze weiter verbrannt werden, und in gewissen Fällen geht diese Verbrennung unter Bildung von Azetonkörpern vonstatten (vgl. unten die Azetonkörper). Der Fettsäurerest kann aber auch in verschiedener Weise zu Synthesen, unter anderem auch zu Kohlehydratbildung, verwendet werden.

Ein besonderes Verhalten zeigt unter den Aminosäuren das Zystin oder näher bestimmt das Zystein, $\text{CH}_2(\text{SH})\cdot\text{CH}(\text{NH}_2)\cdot\text{COOH}$, welches unter Oxydation in der SH-Gruppe und CO_2 -Abspaltung (vgl. S. 108) in eine neue Aminosäure, das Taurin ($\text{H}_2\text{N})\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2(\text{SO}_2\text{OH})$ übergehen kann. Das Taurin, welches mit Cholalsäure gepaart als Taurocholsäure in der Galle vorkommt und regelmäßig im Darne oder anderswo im Tierkörper zersetzt wird, kann, wenn man es als solches in den Körper des Menschen einführt, in den Harn zu großem Teil unverändert und zum Teil auch vielleicht als Taurokarbaminsäure $\text{H}_2\text{N}\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{C}_2\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{OH}$ übergehen (SALKOWSKI)². Die letztgenannte Angabe wird jedoch von SCHMIDT und Mitarbeitern³ geleugnet. Sonst hat man als Endprodukte des Abbaues von Zystin und Taurin eine vermehrte Ausscheidung von Harnschwefel, Schwefelsäure und Thiosulfat beobachtet (BLUM, ABDERHALDEN und SAMUELY)⁴. Die Sulphydrylgruppe des Zysteins könnte auch möglicherweise

¹ Deutsch. Arch. f. klin. Med. 95 und Habilit.-Schrift, Leipzig 1908. Vgl. auch (weiter unten) die Literatur über Abbau von aromatischen Aminosäuren. ² Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 6 und VIRCHOWS Arch. 58. ³ CARL L. A. SCHMIDT und Mitarbeiter, Journ. of biol. Chem. 33, 42 u. 53. ⁴ BLUM, HOFMEISTERS Beiträge 5; ABDERHALDEN und SAMUELY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 46.

zur Bildung des Rhodans dienen, indem dieses nach LANG aus in den Tierkörper eingeführten Nitrilen (mit Einschluß der Blausäure) entstehen soll. Der locker gebundene Schwefel der Eiweißstoffe soll auch nach PASCHELES bei alkalischer Reaktion und Körpertemperatur leicht das Zyanalkali in Rhodanalkali überführen. Die Entstehungsweise des Rhodans, welches jedenfalls zum Teil exogenen Ursprungs sein kann, ist indessen dunkel, und nach DEZANI¹ kann der Abbau der Nitrile nur zum geringsten Teile über das Rhodan geschehen.

Durch Substitution von einem Wasserstoffatom in der NH_2 -Gruppe der normalen α -Aminosäuren durch einen Alkylrest (Methyl) wird die Verbrennung der Säure für die Glieder C_2 bis C_4 erheblich erschwert und für die Glieder C_5 und C_6 fast aufgehoben (FRIEDMANN)². Ein Beispiel dieser Art ist das Sarkosin (Methylglykokoll) $(\text{CH}_3)\text{NH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COOH}$, welches als schwer verbrennlich zum großen Teil unverändert in den Harn übergeht, zum kleinen Teil aber auch vielleicht in die entsprechende Uraminosäure, die Methylhydantoinensäure, $\text{NH}_2\cdot\text{CO}\cdot\text{N}(\text{CH}_3)\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COOH}$, übergehen dürfte (SCHULTZEN)³. Substitution beider Wasserstoffatome der Aminogruppe durch Methylgruppen scheint den Abbau der Aminosäuren nicht weiter zu erschweren (FRIEDMANN). Das gewöhnliche Betain (Trimethylglykokoll) geht nach A. KOHLRAUCH⁴ sowohl bei Fleisch- wie bei Pflanzenfressern zum Teil unverbrannt in den Harn über.

Die Amide der höheren Fettsäuren scheinen im Tierkörper leicht in Ammoniak und Fettsäure, die oxydiert wird, hydrolysiert zu werden, während die Amide der niedrigeren Fettsäuren schwer angegriffen werden und wie das Azetamid unverändert ausgeschieden werden können.

Durch Substitution mit Halogenen können sonst leicht oxydable Stoffe schwer oxydierbar werden. Während also die Aldehyde ebenso wie die primären und sekundären Alkohole der Fettreihe leicht und größtenteils verbrannt werden, sind dagegen die halogensubstituierten Aldehyde und Alkohole schwerer oxydabel. Die halogensubstituierten Methane (Chloroform, Jodoform und Bromoform) werden jedoch zum Teil verbrannt, und es gehen die entsprechenden Alkaliverbindungen der Halogene in den Harn über⁵.

Durch Bindung an Schwefelsäure können die sonst leicht oxydablen Alkohole gegen die Verbrennung geschützt werden, und dementsprechend wird auch das Alkalisalz der Äthylschwefelsäure im Körper nicht verbrannt (SALKOWSKI)⁶.

Paarung mit einer anderen Substanz kann die Verbrennung eines Stoffes verhindern, wie die Paarung von Glykokoll mit Benzoesäure zu Hippursäure zeigt. Eine Paarung kann auch zu einem gegenseitigen Schutz zweier Stoffe gegen die Verbrennung werden, was mit der Glukuronsäure und gewissen Stoffen der Fall ist.

Paarung mit Glukuronsäure kommt nach den Untersuchungen von SUNDVIK und namentlich von O. NEUBAUER bei vielen sowohl substituierten wie nichtsubstituierten Alkoholen, Aldehyden und Ketonen vor. Es geht also das Chloralhydrat, $\text{CCl}_3\cdot\text{CH}(\text{OH})_2$, nachdem es zuerst durch eine Reduktion in Trichloräthylalkohol übergeführt worden ist, in eine linksdrehende, reduzierende Säure, die Urochloralsäure oder Trichloräthylglukuronsäure, $\text{CCl}_3\cdot\text{CH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_7$, über (MUSCULUS und v. MERING). Unter den von NEU-

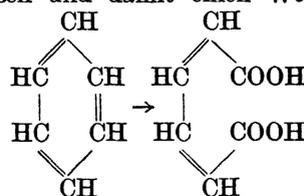
¹ LANG, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 34; PASCHELES ebenda; S. DEZANI, MALYS Jahresb. 47 u. 48. ² HOFMEISTERS Beiträge 11. ³ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 5. Vgl. aber hierüber auch BAUMANN und v. MERING ebenda 8, 584 und E. SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 4, 107. ⁴ Zeitschr. f. Biol. 57. ⁵ Vgl. HARNACK und GRÜNDLER, Berl. klin. Wochenschr. 1883; ZELLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 8; KAST ebenda 11; BINZ, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 28. ⁶ PFLÜGERS Arch. 4.

BAUER¹ (an Kaninchen und Hunden) untersuchten primären Alkoholen gab der Methylalkohol keine gepaarte Glukuronsäure und der Äthylalkohol nur eine geringe Menge solcher. Relativ große Mengen lieferten Isobutylalkohol und aktiver Amylalkohol. Sekundäre Alkohole wurden ebenfalls und zwar in größerem Umfange als die primären, namentlich in reichlicherer Menge beim Kaninchen, mit Glukuronsäure gepaart. Die schwer verbrennlichen tertiären Alkohole werden, wie z. B. tertiärer Amylalkohol, $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OH})\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_3$, oder Butylalkohol, $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OH})\cdot\text{CH}_3$, mit Glukuronsäure gepaart ausgeschieden. Die Ketone unterliegen im Organismus teilweise einer Reduktion zu sekundären Alkoholen und werden dann zum Teil mit Glukuronsäure gepaart. Auch für das Azeton gelang dieser Nachweis beim Kaninchen, nicht aber beim Hunde.

Die homo- und heterozyklischen Verbindungen gehen, soweit die bisherigen Erfahrungen reichen — in der Regel nach vorausgegangener teilweiser Oxydation oder nach einer Synthese mit anderen Stoffen — zu größerem oder kleinerem Teil als sog. aromatische Verbindungen in den Harn über. Dies gilt wenigstens nach Einführung von körperfremden Stoffen.

Das Benzol kann außerhalb des Organismus zu Kohlensäure, Oxalsäure und flüchtigen Fettsäuren oxydiert werden. Ebenso wie hierbei zuerst eine Sprengung des Benzolringes stattfindet, so muß auch, wie man annimmt, wenn eine Verbrennung der aromatischen Substanzen im Tierkörper zustande kommen soll, dabei zuerst eine Sprengung des Benzolringes unter Bildung von Fettkörpern stattfinden. Geschieht dies nicht, so wird der Benzolkern als eine aromatische Verbindung der einen oder der anderen Art mit dem Harn eliminiert. Nach welchem Modus der Benzolring hierbei geöffnet wird, ist nicht bekannt. JAFFÉ² hat jedoch in dem Harn von Hunden und Kaninchen, welche längere Zeit mit Benzol gefüttert wurden, Mukonsäure nachgewiesen und damit einen Weg

für die Aufspaltung des Benzols im Tierkörper



angegeben.

Die Menge des über Mukonsäure abgebauten Benzols soll allerdings nach den Untersuchungen von D. FUCHS und A. v. Soós³ wie von Y. MORI⁴ nur eine sehr unbedeutende sein. Nach THIERFELDER und E. KLENK⁵ kann aber bei schneller Resorption die Menge größer werden. Daß der Abbau des Benzolkernes in gewissen Fällen, wie in dem Tyrosin und Phenylalanin, über die Homogentisinsäure aber auch auf anderen Wegen gehen kann, ist in dem Vorigen (S. 582) erwähnt worden. Das schlagendste Beispiel einer vollständigen Verbrennung des Benzolkernes liefert auch gerade das Tyrosin, welches, wie dort ebenfalls erwähnt wurde, selbst in gewaltigen Mengen resorbiert und umgesetzt werden kann, ohne daß unter normalen Verhältnissen beim Menschen irgendwelche Abbauprodukte desselben im Harn nachweisbar sind. Andere Beispiele solcher, leicht und wenigstens zum größten Teil verbrennbaren, aromatischen Stoffe sind Phenyl- α -Milchsäure, p-Oxyphenylbrenztraubensäure und α -Aminozimtsäure. Auch die Phthalsäure soll nach JUALTA und PORCHER im

¹ SUNDVIK, MALYS Jahresb. 16; MUSCULUS und v. MERING, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 8; ferner v. MERING ebenda 15 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 6; KÜLZ, PFLÜGERS Arch. 28 u. 33; O. NEUBAUER, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 46; S. SANAYOSHI, Bioch. Zeitschr. 36. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 62. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 98. ⁴ Journ. of biol. Chem. 35. ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 141 (Literatur).

Tierkörper verbrannt werden. Der letztgenannte fand, daß die drei Phthalsäuren verschieden sich verhalten, indem die o-Säure fast vollständig vom Hunde verbrannt wird, während von den m- und p-Säuren etwa 75% unverbrannt ausgeschieden werden. Die Richtigkeit der Angaben von JUALTA und PORCHER sind jedoch von PRIBRAM und POHL¹ nicht bestätigt worden.

Eine Oxydation aromatischer Verbindungen findet oft in einer Seitenkette statt, kann jedoch auch in dem Kerne selbst geschehen. So wird z. B. das Benzol erst zu Oxybenzol und dieses dann weiter zum Teil zu Dioxybenzolen oxydiert. Das Naphthalin geht in Oxynaphthalin und wahrscheinlich zum Teil auch in Dioxynaphthalin über. Auch die Kohlenwasserstoffe mit einer Amino- oder Iminogruppe können durch Substitution von Wasserstoff durch Hydroxyl oxydiert werden, namentlich wenn die Entstehung eines Derivates mit Parastellung möglich ist (KLINGENBERG). So geht beispielsweise das Anilin, $C_6H_5 \cdot NH_2$, in Paramidophenol über, welches dann als Ätherschwefelsäure, $H_2N \cdot C_6H_4 \cdot O \cdot SO_2OH$, in den Harn übergeht, und das Karbazol kann in Oxykarbazol übergehen (KLINGENBERG)².

Hat der Benzolkern eine Seitenkette, so kann eine Oxydation der Seitenkette unter Bildung von Karboxyl stattfinden, und es werden in dieser Weise beispielsweise Toluol, $C_6H_5 \cdot CH_3$, Äthylbenzol, $C_6H_5 \cdot C_2H_5$, und Propylbenzol, $C_6H_5 \cdot C_3H_7$, wie auch viele andere Stoffe zu Benzoesäure oxydiert. In derselben Weise werden Zymol zu Kuminsäure und Xylol zu Toluylsäure oxydiert usw.

Sind am Benzolkern mehrere Seitenketten vorhanden, so wird stets nur eine derselben zu Karboxyl oxydiert. Es werden also z. B. Xylol, $C_6H_4(CH_3)_2$, zu Toluylsäure, $C_6H_4(CH_3) \cdot COOH$, Mesitylen, $C_6H_3(CH_3)_3$, zu Mesitylensäure, $C_6H_3(CH_3)_2 \cdot COOH$, Zymol, $(CH_3)_2CH \cdot C_6H_4 \cdot CH_3$, zu Kuminsäure, $(CH_3)_2CH \cdot C_6H_4 \cdot COOH$, oxydiert.

Hat die Seitenkette mehrere Glieder, so können die Verhältnisse etwas verschieden sich gestalten, und es kommt hierbei vor allem der Abbau von aromatischen Aminosäuren und Fettsäuren in Betracht.

Die aromatischen Aminosäuren werden, wie die Aminosäuren überhaupt, über die Stufe der um ein Atom Kohlenstoff ärmeren Fettsäuren abgebaut. So geht z. B. die Phenylaminoessigsäure zum Teil in Benzoesäure über (O. NEUBAUER); o- und m-Tyrosin liefern o- resp. m-Oxyphenylessigsäure (BLUM, FLATOW); p-Chlorphenylalanin geht nach FRIEDMANN und MAASE in p-Chlorphenylessigsäure über und die Phenyl- α -aminobuttersäure wird, wie KNOOP³ gezeigt hat, über die Phenylpropionsäure abgebaut. Als Zwischenstufe bei diesem Abbau kann, wie bei den anderen Aminosäuren, teils die hydrolytische Abspaltung der NH_2 -Gruppe und teils der Abbau über die entsprechende Ketosäure in Betracht kommen.

Als Beispiel eines Abbaues der ersten Art hatte man lange die von SCHOTTEN nach Verfütterung von Phenylaminoessigsäure, $C_6H_5 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH$ im Harn gefundene Mandelsäure (Phenylglykolsäure), $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot COOH$ betrachtet. Nach O. NEUBAUER⁴ ist der Vorgang indessen anderer Art, indem nämlich die Mandelsäure erst sekundär durch Reduktion der intermediär gebildeten Ketosäure, der Phenylglyoxyssäure, $C_6H_5 \cdot CO \cdot COOH$, entstehen soll. Als Beispiel einer hydrolytischen Desamidierung kann dagegen die zuerst

¹ JUALTA, Zeitschr. f. physiol. Chem. 13; E. PRIBRAM, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 51; PORCHER, Bioch. Zeitschr. 14; POHL ebenda 16. ² KLINGENBERG, Studien über die Oxydation aromatischer Substanzen usw., Inaug.-Dissert., Rostock 1891 (Literatur). ³ O. NEUBAUER, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 95; L. BLUM, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 59; L. FLATOW, Zeitschr. f. physiol. Chem. 64; FR. KNOOP ebenda 67; FRIEDMANN und C. MAASE, Bioch. Zeitschr. 27. ⁴ SCHOTTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 8; O. NEUBAUER l. c.

von BLENDERMANN beobachtete Entstehung von p-Oxyphenylmilchsäure, $\text{HO}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}(\text{OH})\cdot\text{COOH}$ aus dem Tyrosin (beim Kaninchen) dienen. Dieselbe Säure ist auch von SCHULTZEN und RIESS bei akuter gelber Leberatrophie und von BAUMANN bei Phosphorvergiftung im Harn gefunden worden, obwohl die älteren Forscher irrtümlich die Säure als Oxymandelsäure betrachteten. Da die von ihnen als Oxymandelsäure angesehene Säure l-p-Oxyphenylmilchsäure ist, haben ELLINGER und KOTAKE und FROMHERZ¹ bewiesen.

Der Abbau der aromatischen Aminosäuren geht sonst, wie besonders die Untersuchungen von O. NEUBAUER gezeigt haben, regelmäßig über die entsprechenden Ketosäuren. So soll, wie oben bei Besprechung der Homogentisinsäurebildung gesagt wurde (vgl. S. 581), der Abbau des Tyrosins nach NEUBAUER über die p-Oxyphenylbrenztraubensäure, $\text{HO}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}\cdot\text{COOH}$, gehen. Nach ihm liefert ferner die Phenylaminoessigsäure, außer anderen Produkten, Phenylglyoxylsäure; das m-Tyrosin geht nach FLATOW² zum Teil als m-Oxyphenylbrenztraubensäure in den Harn über usw. Die Ketosäuren geben auch dieselben Endprodukte wie die entsprechenden Aminosäuren. So liefern z. B. sowohl o-Tyrosin wie o-Oxyphenylbrenztraubensäure als Endprodukt o-Oxyphenylessigsäure (FLATOW); das p-Chlorphenylalanin und die p-Chlorphenylbrenztraubensäure gehen in p-Chlorphenylessigsäure über, was dagegen nicht mit der Oxysäure, der p-Chlorphenylmilchsäure, der Fall ist (FRIEDMANN und MAASE)³. Dieser letzterwähnte Fall ist ein Beispiel von der leichteren Verbrennbarkeit der Ketosäuren gegenüber den Oxysäuren. Ein anderes solches Beispiel liefert die p-Oxyphenylbrenztraubensäure, welche zum großen Teil verbrennt, während die p-Oxyphenylmilchsäure fast nicht verbrannt wird (KOTAKE, SUWA). Ein entsprechend abweichendes Verhalten zeigen auch die zwei Säuren in Durchblutungsversuchen mit der ausgeschnittenen Hundeleber. Die Oxyphenylbrenztraubensäure erwies sich dabei, ebenso wie das Tyrosin, als ein Azetonbildner, die Oxyphenylmilchsäure dagegen nicht (NEUBAUER und GROSS, E. SCHMITZ)⁴. Die leichtere Verbrennlichkeit der Ketosäuren spricht dafür, daß diese Säuren und nicht die Oxysäuren in erster Linie intermediäre Abbauprodukte sind.

Alkohol- und Ketosäuren. Um die intermediäre Umsetzung der Aminosäuren im Tierkörper eingehend zu studieren, haben Y. KOTAKE mit Y. MORI und mehreren anderen Mitarbeitern in einer größeren Anzahl von Arbeiten⁵ das Verhalten von Tyrosin und Phenylalanin, Oxyphenyl- und Phenylbrenztraubensäure wie auch von Oxyphenyl- und Phenylmilchsäure studiert. Diese Arbeiten, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann, haben weitere Beweise für die oxydative Desamidierung geliefert; sie haben aber auch gezeigt, daß allem Anschein nach daneben auch hydrolytische Desamidierung zu Alkoholsäuren vorkommt. Versuche an vitalgefärbten Tieren (Sodakarmin) sprachen auch dafür, daß bei der oxydativen Desamidierung die Retikuloendothelien eine wichtige Rolle spielen, während bei der hydrolytischen Desamidierung die Parenchymzellen wirksam sind. Ferner kann unter Umständen eine Alkoholsäure (Phenylmilchsäure) in die entsprechende Ketosäure (Phenylbrenztraubensäure) übergehen und die letztere (zu Oxyphenylbrenztraubensäure) oxydiert werden. Da eine Ketosäure, welche einer natürlichen Aminosäure entspricht, im Tierkörper

¹ BLENDERMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 6; SCHULTZEN und RIESS, Chem. Zentralbl. 1869; BAUMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 6; ELLINGER und KOTAKE ebenda 65 und KOTAKE, Journ. of biol. Chem. 35; K. FROMHERZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 70. ² O. NEUBAUER, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 95; FLATOW, Zeitschr. f. physiol. Chem. 64. ³ FLATOW l. c.; FRIEDMANN und MAASE, Bioch. Zeitschr. 27. ⁴ Y. KOTAKE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 69; A. SUWA ebenda 72; O. NEUBAUER und W. GROSS ebenda 67; E. SCHMITZ, Bioch. Zeitschrift 28. ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 122.

zur entsprechenden Alkoholsäure reduziert wird, geschieht die Reduktion asymmetrisch in der Weise, daß — soweit die Verfasser gefunden haben — dieselbe optisch aktive Alkoholsäure entsteht, die bei der hydrolytischen Desamidierung der entsprechenden, in der Natur vorkommenden optisch aktiven Aminosäure gebildet wird.

Wenn also der oxydative Abbau zu einer Ketosäure unzweifelhaft stattfinden kann, so folgt daraus nicht, daß diese Oxydation immer das Primäre ist, denn es gibt Fälle, wo eine Oxydation im Kerne in erster Linie, vielleicht mit gleichzeitiger oxydativer Desamidierung, stattzufinden scheint. Ein solches Beispiel liefert das Phenylalanin, dessen Abbau sonst über die Phenylbrenztraubensäure geht. In der künstlich durchbluteten Leber ist die Phenylbrenztraubensäure nach EMBDEN und BALDES¹ kein Azetonbildner, während dagegen sowohl Phenylalanin wie Oxyphenylbrenztraubensäure und Tyrosin starke Azetonbildner sind. Nach den genannten Forschern geht deshalb der Abbau des Phenylalanins auf dem Hauptwege nicht über die Phenylbrenztraubensäure, sondern er beginnt mit einer Oxydation im Kerne, die entweder direkt zu Tyrosin oder unter gleichzeitiger Desamidierung zu Oxyphenylbrenztraubensäure führt. In Durchblutungsversuchen mit Phenylalanin durch die Leber erhielten sie in der Tat auch l-Tyrosin.

DAKIN und H. DUDLEY² haben durch Versuche *in vitro* gefunden, daß unter geeigneten Verhältnissen Ketoaldehyde aus α -Aminosäuren, wie auch aus Oxysäuren und Zucker abgespalten werden können. So erhielten sie z. B. aus Alanin Methylglyoxal, $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CHO}$, der durch die Glyoxylase leicht in Milchsäure übergeführt wird und im Tierkörper sowohl Alanin wie Glukose bilden kann. Sie finden es wahrscheinlich, daß die Ketoaldehyde das erste Stadium bei dem Abbau der α -Aminosäuren repräsentieren, und die Reaktion ist reversibel. Hierbei ist es jedoch wahrscheinlich, daß der Verlauf nicht dem einfachen Schema $\text{R} \cdot \text{CH} \cdot \text{NH}_2 \cdot \text{COOH} \rightleftharpoons \text{R} \cdot \text{CO} \cdot \text{CHO} + \text{NH}_3$ entspricht, sondern mehr kompliziert ist. In Perfusionsversuchen mit Blut und Hundelebern erhielten sie aus Isobutylglyoxal-l-Leuzin und d-Leuzinsäure und aus Benzylglyoxal-d-Phenylmilchsäure und wahrscheinlich etwas l-Phenylalanin. Eine Synthese von d-Alanin aus Methylglyoxal unter diesen Verhältnissen konnten sie nicht durchführen.

Die Desamidierung unter Bildung von Ketosäuren hat ein besonderes Interesse dadurch, daß man auch den umgekehrten Vorgang, nämlich die Synthese von Aminosäuren aus Ketosäuren und Ammoniak, in Durchblutungsversuchen an Hundelebern hat durchführen können (KNOOP, EMBDEN und SCHMITZ, KONDO)³. Unter solchen Synthesen mag an dieser Stelle an die Synthesen von Alanin, Phenylalanin und Tyrosin aus bzw. Brenztraubensäure (auch Milchsäure), Phenylbrenztraubensäure und p-Oxyphenylbrenztraubensäure, oder von α -Aminon-Buttersäure aus α -Ketobuttersäure erinnert werden.

Aminbildung. Außer durch Oxydation mit Desamidierung und Bildung von Ketosäuren, Oxysäuren oder Ketoaldehyden kann ein Abbau der Aminosäuren unter Bildung von Aminen im Tierkörper geschehen. Diese Aminbildung unter Abspaltung von Kohlensäure nach dem Schema $\text{R} \cdot \text{CH} \cdot \text{NH}_2 \cdot \text{COOH} \rightarrow \text{R} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2 + \text{CO}_2$ ist schon in dem Kapitel 2 erwähnt worden, und es kann als Beispiel an die Entstehung von p-Oxyphenyläthylamin (Tyramin), aus Tyrosin erinnert werden. Diese Amine können dann zu den entsprechenden Alkoholen abgebaut aber auch zu Säuren oxydiert werden. So würde z. B. aus dem Tyramin die im Harne vorkommende p-Oxyphenylessigsäure $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ entstehen können.

Bezüglich des Abbaues von aromatischen Fettsäuren hat KNOOP⁴ gefunden, daß die Säuren mit gerader Kohlenstoffkette, wie Phenylbuttersäure und Phenylkapronsäure, zu Phenylessigsäure, welche dann mit Glykoll zu Phenazetursäure sich paart, abgebaut werden, während die Säuren mit ungerader Kohlenstoffseitenkette, wie Phenylpropion- und Phenylvaleriansäure, Benzoesäure liefern, die dann als Hippursäure ausgeschieden wird. Dieses Verhalten steht in gutem Einklang zu der allgemein angenommenen Oxydation der Fettsäuren in der β -Gruppe, für welche zahlreiche Belege vorliegen. Nach den

¹ Bioch. Zeitschr. 55. ² Journ. of biol. Chem. 14, 15, 18. ³ F. KNOOP, Zeitschr. f. physiol. Chem. 67 u. 71; G. EMBDEN und E. SCHMITZ, Bioch. Zeitschr. 29 u. 38; K. KONDO ebenda 38.

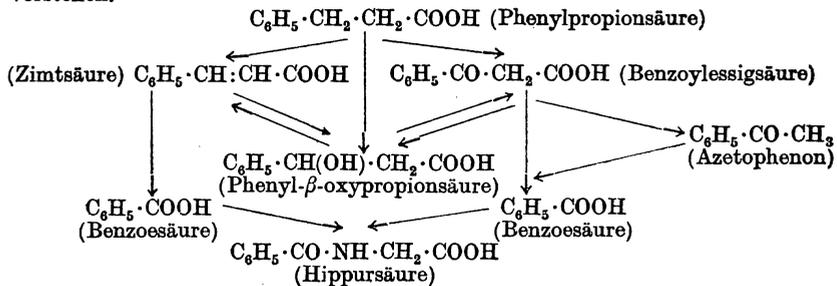
⁴ HOFMEISTERS Beiträge 6 und Habilit.-Schrift, Freiburg 1904.

Untersuchungen von DAKIN und von FRIEDMANN¹ sind indessen die Verhältnisse recht kompliziert. So fand z. B. DAKIN, daß nach Verfütterung von Phenylpropionsäure im Tierkörper (Katzen) Phenyl- β -oxypropionsäure, Benzoylessigsäure und Azetophenon, welche letzteres in Benzoesäure bzw. Hippursäure übergehen kann, gebildet werden. Einige Vorgänge sind außerdem reversibel; es kommen sowohl Oxydationen wie Reduktionen vor, und als intermediäre Produkte können auch α -, β -ungesättigte Säuren entstehen. So haben sowohl DAKIN wie FRIEDMANN beim Abbau der Phenylpropionsäure als Zwischenprodukt Zimtsäure erhalten, welche wahrscheinlich durch Wasseraustritt aus der Phenyl- β -Oxypropionsäure entsteht: $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot CH_2 \cdot COOH - H_2O = C_6H_5 \cdot CH:CH \cdot COOH$. FRIEDMANN hat ferner (teils zusammen mit SASAKI)² den Abbau der Furfurpropionsäure studiert und gefunden, daß hierbei Pyroschleimsäure mit Furfurakrylsäure als Zwischenstufe gebildet wird:



Die obengenannten Forscher sind deshalb der Ansicht, daß der Abbau teils über α -, β -ungesättigte Säuren und teils über β -Ketosäuren, bzw. β -Alkoholsäuren geschehen kann.

Nach den von DAKIN und FRIEDMANN ausgeführten Untersuchungen und gelieferten schematischen Darstellungen könnte man sich den Abbau der Phenylpropionsäure in folgender Weise vorstellen.



Die Frage, ob der Abbau der intermediär gebildeten β -Ketosäuren durch Keton- oder Säurespaltung, bzw. nach dem Schema $R \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOH \rightarrow R \cdot CO \cdot CH_3 + CO_2$ oder $R \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOH \rightarrow R \cdot COOH + CH_3 \cdot COOH$ geschieht, hat L. HERMANN³ in Versuchen mit aromatischen Fettsäureestern und Ketonen mit verschiedenen langen Kohlenstoffketten geprüft. Er fand, daß eine Ketonbildung allerdings stattfindet, daß sie aber mehr eine Nebenreaktion bezeichnet, und daß bei dem Abbau der Fettsäuren eine paarige Abspaltung von Kohlenstoffatomen mit reichlicher intermediärer Essigsäurebildung das Wesentliche ist. Die Frage von der Essigsäurebildung beim Abbau der Fettsäuren ist jedoch nicht ganz klar. Nach AD. LOEB⁴ und E. FRIEDMANN⁵ kann eine Bildung von Azetessigsäure aus Essigsäure in der Leber stattfinden, und die Essigsäure ist also ein Azetonbildner. Unter solchen Verhältnissen ist es, wie FRIEDMANN hervorhebt, etwas schwer zu verstehen, warum nicht alle Fettsäuren, sondern nur die mit einer geraden Anzahl von Kohlenstoffatomen Azetessigsäurebildner sind, wenn der Abbau stets unter Oxydation mit Bildung von β -Ketosäuren und Essigsäureabspaltung stattfindet. Nach LOEB und EMBDEN⁶ kann dies jedoch dadurch erklärt werden, daß beim Abbau der Fettsäuren mit ungerader C-Atomzahl Propionsäure gebildet wird, welche die Azetessigsäurebildung aus Essigsäure in der Leber hemmt.

¹ DAKIN, Journ. of biol. Chem. 4, 5, 6, 8 u. 9; E. FRIEDMANN, vgl. Med. Klinik Nr. 28, 1911 und Bioch. Zeitschr. 35. ² F. SASAKI, Bioch. Zeitschr. 25; E. FRIEDMANN ebenda 35. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 85. ⁴ Bioch. Zeitschr. 47. ⁵ Ebenda 55, siehe auch HOFMEISTERS Beiträge 11. ⁶ Zeitschr. f. physiol. Chem. 88.

Reduktionen kommen unzweifelhaft oft und bisweilen, wie bei der Fettbildung aus Kohlehydraten, in großem Umfange vor. Die mehr speziell studierten Fälle von Reduktionsprozessen sind indessen weniger zahlreich. Sie betreffen z. B. die Reduktion von Aldehyden zu Alkoholen, CO-Gruppen zu sekundären Alkoholgruppen (CHOH), ungesättigten Säuren zu gesättigten, die Reduktion von Ketosäuren zu Alkoholsäuren, den Übergang von Chinon in Hydrochinon und von Nitrophenol $\text{HO}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{NO}_2$ in Amidophenol $\text{HO}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{NH}_2$ (ERICH MEYER)¹. Andere Beispiele haben F. KNOOP und R. OESER² geliefert. Sie fanden nämlich, daß die δ -Benzyllävulinsäure, $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COOH}$, im Tierkörper keine Hippursäure, sondern Phenazeturssäure liefert, was so gedeutet werden kann, daß unter Reduktion von CO zu CH_2 Phenylkapronsäure, $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}_2\cdot(\text{CH}_2)_4\cdot\text{COOH}$ entsteht, die durch β -Oxydation über Phenylbuttersäure, die in kleiner Menge als Phenyl- α -Oxybuttersäure in den Harn übergang, zuletzt Phenyllessigsäure bzw. Phenazeturssäure lieferte. Benzallävulinsäure, $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}:\text{CH}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COOH}$, lieferte ebenfalls Phenazeturssäure, und in diesem Falle hat man also sowohl eine Reduktion von CO zu CH_2 wie eine Hydrierung der Doppelbindung anzunehmen. Fälle von gleichzeitiger Oxydation und Reduktion in demselben Moleküle sind auch bekannt (vgl. z. B. unten: Nitrobenzaldehyde).

Synthesen aromatischer Substanzen mit anderen Atomgruppen kommen sehr oft vor. Hierher gehört in erster Linie die, wie man bisher allgemein angegeben hat, von WÖHLER, nach HEFFTER³ dagegen richtiger von KELLER und URE entdeckte Paarung der Benzoesäure mit Glykokoll zu Hippursäure. Alle die zahlreichen aromatischen Substanzen, welche im Tierkörper in Benzoesäure sich umsetzen, werden also wenigstens zum Teil als Hippursäure ausgeschieden. Dieses Verhalten gilt jedoch nicht für alle Tierklassen. Nach den Beobachtungen von JAFFÉ⁴ geht nämlich die Benzoesäure bei Vögeln nicht in Hippursäure über, sondern paart sich mit Ornithin zu der entsprechenden Säure, d-Ornithursäure (α , δ -Dibenzoyldiaminovaleriansäure). Einer Paarung mit Glykokoll zu entsprechenden Hippursäuren unterliegen wie die Benzoesäure nicht nur die Oxybenzoesäuren und mehrere substituierte Benzoesäuren, sondern auch die obengenannten Säuren, Toluyl-, Mesitylen- und Kuminensäure. Diese Säuren werden als bzw. Tolur-, Mesitylenur- und Kuminursäure ausgeschieden.

Hinsichtlich der Oxybenzoesäuren ist indessen zu bemerken, daß eine Paarung mit Glykokoll nur für die Salizylsäure und p-Oxybenzoesäure sicher bewiesen ist (BERTAGNINI u. a.), während sie für die m-Oxybenzoesäure von BAUMANN und HERTER⁵ nur sehr wahrscheinlich gemacht wurde. Nach BALDONI⁶ geht übrigens beim Hunde, zum Unterschied von dem Menschen, die Salizylsäure nicht in Salizylursäure über, und er fand statt der letzteren zwei Säuren, von ihm als Ursalizylsäure, $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_8$, und Uraminsalizylsäure, $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_8$, bezeichnet. Die Oxybenzoesäuren werden auch zum Teil als gepaarte Schwefelsäuren ausgeschieden, was besonders von der m-Oxybenzoesäure gilt. Die drei Aminobenzoesäuren gingen in den Versuchen von HILDEBRANDT an Kaninchen wenigstens zum Teil unverändert in den Harn über. Wie SALKOWSKI fand und R. COHN⁷ später bestätigte, kann beim Kaninchen die m-Aminobenzoesäure zum Teil in Uraminobenzoesäure, $\text{H}_2\text{N}\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{COOH}$, übergehen. Zum Teil wird sie auch als Aminhippursäure ausgeschieden.

Die halogensubstituierten Toluole verhalten sich nach HILDEBRANDTS Untersuchungen bei verschiedenen Tieren etwas verschieden. Beim Hunde werden sie in die

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 46. ² Ebenda 89. ³ Die Ausscheidung körperfremder Substanzen im Harn. Ergebn. d. Physiol. 4, 252. ⁴ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 10 u. 11. ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 1, wo auch die Arbeit von BERTAGNINI zitiert ist. Vgl. ferner DAUTZENBERG in MALYS Jahresb. 11, 231. ⁶ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1908, Suppl.-Bd. (SCHMIEDEBERG-Festschr.). Bezüglich des Verhaltens der Salizylsäure vgl. man auch: H. DRZIMAL, Recueil d. Trav. chim. des Pays-Bas 43 (sehr vollständige Literaturangaben). ⁷ SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 7; COHN ebenda 17; HILDEBRANDT, HOFMEISTERS Beiträge 3.

entsprechenden substituierten Hippursäuren übergeführt. Beim Kaninchen geht das o-Bromtoluol vollständig, das m- oder p-Bromtoluol dagegen nur teilweise in die Hippursäuren über; die drei Chlortoluole gehen beim Kaninchen in die entsprechenden Benzoesäuren über und werden als solche, nicht aber als Hippursäuren, ausgeschieden.

Auch die Nitrobenzaldehyde scheinen bei verschiedenen Tieren ein verschiedenes Verhalten zu zeigen. Nach R. COHN¹ geht beim Kaninchen der o-Nitrobenzaldehyd nur zu einem sehr geringfügigen Teil in Nitrobenzoesäure über und die Hauptmasse, etwa 90%, wird im Körper zerstört. Der m-Nitrobenzaldehyd geht bei Hunden nach SIEBER und SMIRNOW² in m-Nitrohippursäure, nach COHN in m-nitrohippursäuren Harnstoff über. Beim Kaninchen ist das Verhalten nach COHN dagegen ein ganz anderes. Es findet hier nicht nur eine Oxydation des Aldehydes zu Benzoesäure statt, sondern es wird auch die Nitrogruppe zu einer Aminogruppe reduziert, und endlich lagert sich unter Austritt von Wasser Essigsäure an die Aminogruppe an, so daß als Endprodukt m-Azetylamino benzoesäure, $(\text{CH}_3\text{CO})\cdot\text{NH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{COOH}$, entsteht. Der p-Nitrobenzaldehyd verhält sich beim Kaninchen zum Teil wie der m-Aldehyd und geht also zum Teil in p-Azetylamino benzoesäure über. Ein anderer Teil setzt sich in p-Nitrobenzoesäure um, und der Harn enthält eine chemische Verbindung gleicher Teile dieser zwei Säuren. Bei Hunden gibt nach SIEBER und SMIRNOW der p-Nitrobenzaldehyd nur p-nitrohippursäuren Harnstoff. Nach SHERWIN und W. A. HYNES³ gehen bei Mensch und Hund o-, m- und p-Nitrobenzaldehyd in die entsprechenden Benzoe- resp. Hippursäuren über. p-Nitrophenylazetaldehyd ging beim Kaninchen, Hund und Mensch in die entsprechende Säure ohne Reduktion der Nitrogruppe und ohne Paarung mit Glykokoll, bzw. Glutamin über. Die Nitrophenyllessigsäure wird nach SHERWIN und M. HELFAND⁴ bei Menschen und Hunden zum größten Teil unverändert, beim Hunde in geringer Menge als Nitrophenazetursäure und bei Hühnern als Nitrophenornithursäure ausgeschieden.

Ein wichtiges Beispiel von dem verschiedenen Verhalten einer aromatischen Substanz bei Menschen und Tieren liefert die Phenyllessigsäure, welche bei Tieren, wie Pferd, Hund, Kaninchen, Affe u. a., mit Glykokoll zu Phenazetursäure sich paart, während sie, wie THERFELDER und C. P. SHERWIN⁵ gezeigt haben, beim Menschen mit Glutamin gepaart, in den Harn als Phenylazetylglutamin und zum Teil auch als dessen Harnstoffverbindung übergeht.

Zu denjenigen Substanzen, welche eine Paarung mit Glykokoll eingehen, gehört auch das Furfurol, der Aldehyd der Pyroschleimsäure, $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}\cdot\text{CHO}$, welcher, wie zuerst JAFFÉ und COHN⁶ in Versuchen an Hunden und Kaninchen fanden und wie dann noch weiter SASAKI und FRIEDMANN gezeigt haben, in zweifacher Form aus dem Körper ausgeschieden wird. Das Furfurol kann nämlich durch eine der PERKINS'Schen Reaktion ähnliche Synthese in die ungesättigte Säure Furfurakrylsäure, $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}\cdot\text{CH}:\text{CH}\cdot\text{COOH}$, und ferner auch in Pyroschleimsäure, $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}\cdot\text{COOH}$ übergehen. Diese zwei Säuren gehen, mit Glykokoll gepaart, in den Harn als Furfurakrylur- und Pyromukursäure über. Bei den Vögeln wird die Pyroschleimsäure dagegen, mit Ornithin gepaart, als Pyromuzinornithursäure ausgeschieden.

Wie das Thiophen, $\text{C}_4\text{H}_4\text{S}$, im Tierkörper sich verhält, ist noch nicht festgestellt worden. Von dem Methylthiophen (Thiotolen), $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}\cdot\text{CH}_3$, werden nach LEVY sehr kleine Mengen zu Thiophensäure, $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}\cdot\text{COOH}$, oxydiert. Diese Säure wird, wie JAFFÉ und LEVY⁷ für Kaninchen und E. SCHEMPF⁸ für Mensch und Hund gezeigt haben, mit Glykokoll gepaart als Thiophenursäure ausgeschieden.

Eine andere, sehr wichtige Synthese der aromatischen Substanzen ist diejenige der Ätherschwefelsäuren. Als solche werden, wie BAUMANN und

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 17. ² Monatsch. f. Chem. 8. ³ Journ. of biol. Chem. 47. ⁴ Ebenda 40. ⁵ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 47 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 94. Hinsichtlich der umfangreichen Literatur über Glykokollpaarungen kann auf den Aufsatz von O. KÜHLING, Über Stoffwechselprodukte aromatischer Körper, Inaug.-Diss. Berlin 1887, hingewiesen werden. ⁶ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 20 u. 21; SASAKI und FRIEDMANN, Fußnote 2 S. 618. ⁷ LEVY, Über das Verhalten einiger Thiophenderivate usw., Inaug.-Diss. Königsberg 1889; JAFFÉ und LEVY, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 21. ⁸ Zeitschr. f. physiol. Chem. 117.

HERTER u. a. gezeigt haben, Phenole und überhaupt die hydroxylierten aromatischen Kohlenwasserstoffe und deren Derivate ausgeschieden¹.

Eine Paarung aromatischer Säuren mit Schwefelsäure kommt weniger oft vor. In dieser Form werden indessen die oben erwähnten zwei aromatischen Oxyssäuren, die p-Oxyphenylessigsäure und p-Oxyphenylpropionsäure zum Teil ausgeschieden. Die Gentsinsäure (Hydrochinonkarbonsäure) vermehrt nach LIXHATSCHJEFF² ebenfalls die Menge der Ätherschwefelsäuren im Harn und dasselbe soll, älteren Angaben entgegen, nach ROST auch mit der Gallussäure (Trioxybenzoesäure) und der Gerbsäure der Fall sein³.

Das Azetophenon, $C_6H_5 \cdot CO \cdot CH_3$, und andere fettaromatische Ketone, deren Verhalten beim Kaninchen in neuerer Zeit namentlich von H. THIERFELDER mit K. DAIBER und E. KLENK⁴ studiert wurde, geben als Hauptprodukte teils Benzoesäure oder Phenyllessigsäure, bzw. Hippursäure oder Phenazetursäure, und teils nach Reduktion zu sekundärem Alkohol gepaarte Glukuronsäuren. Das Azetophenon gibt also Methylphenylkarbinolglukuronsäure. Die im Benzolkern hydroxylierten Ketone, wie Resazetophenon, 2,4-Dioxyazetophenon, $(HO)_2C_6H_3 \cdot CO \cdot CH_3$, werden nach NENCKI und REKOWSKI⁵ zum Teil als gepaarte Schwefel- oder Glukuronsäuren ausgeschieden, wobei eine HO-Gruppe des Benzolkernes die Bindung vermittelt. Das Euxanthon, welches ebenfalls

ein aromatisches Keton, nämlich Dioxyxanthon, $HO \cdot C_6H_3 \begin{array}{c} \diagup CO \\ \diagdown O \end{array} C_6H_3 \cdot OH$, ist, geht in den Harn als die schon vorher erwähnte gepaarte Glukuronsäure, die Euxanthinsäure über.

Eine Paarung aromatischer Substanzen mit Glukuronsäure, welche letztere dadurch vor der Verbrennung geschützt wird, kommt übrigens recht oft vor. Die Phenole gehen, wie oben (S. 572) angegeben, zum Teil als gepaarte Glukuronsäuren in den Harn über. Dasselbe gilt von den Homologen der Phenole, von einigen substituierten Phenolen und von vielen aromatischen Substanzen, auch Kohlenwasserstoffen, nach vorausgegangener Oxydation oder Hydratation. So haben HILDEBRANDT und FROMM und CLEMENS⁶ gezeigt, daß Terpene und Kampfer durch Oxydation oder Hydratation, in gewissen Fällen durch beides, in Hydroxylderivate, wenn der fragliche Stoff nicht vorher hydroxyliert ist, übergehen und daß diese Hydroxyilverbindungen als gepaarte Glukuronsäuren ausgeschieden werden. Gepaarte Glukuronsäuren sind also nach Einführung in den Organismus von verschiedenen Substanzen, auch Arzneimitteln, wie von Terpenen, Borneol, Menthol, Kampfer (die Kampferglukuronsäure zuerst von SCHMEDEBERG beobachtet), Naphthalin, Terpentinöl, Oxychinolin, Antipyrin und vielen anderen Stoffen⁷, im Harn nachgewiesen worden. Das o-Nitrotoluol geht beim Hunde nach JAFFÉ⁸ in o-Nitrobenzylalkohol und dann in eine gepaarte Glukuronsäure, die Uronitrotoluolsäure, über. Die aus dieser gepaarten Säure abgespaltete Glukuronsäure soll linksdrehend und also nicht mit der gewöhnlichen Glukuronsäure identisch sondern isomer sein. Der

¹ Hinsichtlich der Literatur vgl. man O. KÜHLING l. c. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 21. ³ Über das Verhalten der Gerbsäure und Gallussäure im Tierkörper vgl. man: C. MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 16, wo man die ältere Literatur findet, ferner HARNACK ebenda 24 und ROST, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 38 und Sitz.-Ber. d. Gesellsch. zur Beförd. d. ges. Naturw. zu Marburg 1898. ⁴ Zeitschr. f. physiol. Chem. 130 u. 141. ⁵ Arch. des scienc. biol. de St. Petersburg 3 und Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 27. ⁶ HILDEBRANDT, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 45, 46 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 36, mit FROMM ebenda 33 und mit CLEMENS ebenda 37; FROMM und CLEMENS ebenda 34. Umfassende Untersuchungen über das Verhalten der alizyklischen Verbindungen bei der Glukuronsäurepaarung im Organismus hat J. HÄMÄLÄINEN ausgeführt; Skand. Arch. f. Physiol. 27. ⁷ Vgl. O. KÜHLING l. c., wo man auch die ältere Literatur findet, und BONANNI, HOFMEISTERS Beiträge 1 (Literatur). ⁸ Zeitschr. f. physiol. Chem. 2.

Dimethylaminobenzaldehyd geht nach JAFFÉ beim Kaninchen zum Teil in Dimethylaminobenzoeglukuronsäure über. Dieselbe gepaarte Glukuronsäure entsteht nach HILDEBRANDT¹ auch aus p-Dimethyltoluidin, welches zuvor in p-Dimethylaminobenzoensäure übergeführt wird. Indol und Skatol scheinen, wie oben erwähnt (S. 572, 574), auch zum Teil als gepaarte Glukuronsäuren mit dem Harn ausgeschieden zu werden. Zu denjenigen Stoffen, welche mit Glukuronsäure sich paaren, gehören auch die unten zu besprechenden Merkaptursäuren, welche mit Glukuronsäure gepaart in den Harn übergehen.

Eine Paarung von Aminosäuren zu Uraminosäuren nach dem Schema $R \cdot CH \cdot NH_2 \cdot COOH + H_2N \cdot CO \cdot NH_2 = R \cdot CH \cdot NH \cdot (CONH_2)COOH + NH_3$ oder zu deren Anhydriden, den Hydantoinen, hat man auch in mehreren Fällen, wie nach Einführung von Sarkosin, Aminobenzoensäure, Phenylalanin, Taurin, Tyrosin beobachtet. Hierbei ist indessen zu beachten, daß nach LIPPICH und DAKIN² die Uraminosäuren leicht als Kunstprodukte aus dem Harnstoffe bei der Konzentration des Harnes in der Wärme entstehen können.

Beispiele von Azetylierungen sind schon beim Besprechen des Verhaltens der Nitrobenzaldehyde erwähnt worden. Andere Beispiele sind: die Überführung (beim Hunde) von γ -Phenyl- α -Aminobuttersäure in γ -Phenyl- α -Azetylaminobuttersäure (F. KNOOP und E. KERTESS), die Bildung von Phenylazetylaminooessigsäure aus Phenylaminoessigsäure in Durchblutungsversuchen mit Hundelebern (O. NEUBAUER und O. WARBURG) und die Azetylierung von p-Aminobenzaldehyd oder p-Aminobenzoensäure zu p-Azetylaminobenzoensäure bei Kaninchen (A. ELLINGER und M. HENSEL)³. Zu den Synthesen mit Eintritt von einem Azetylreste in die Aminogruppe gehört auch die Bildung von Merkaptursäuren. Diese Säuren, welche nach Einführung von Brom- oder Chlorbenzol in den Hundeorganismus entstehen (BAUMANN und PREUSSE, JAFFÉ, FRIEDMANN)⁴, sind azetylierte Derivate des Eiweißzysteins, und das azetylierte Bromphenylzystein ist also $CH_2 \cdot S(C_6H_4Br) \cdot CH \cdot NH(COCH_3) \cdot COOH$. In diesem Zusammenhange ist daran zu erinnern, daß nach ABDERHALDEN und WERTHEIMER basisch ernährte Kaninchen (vgl. S. 317) keine Merkaptursäure aus Brombenzol, auch nicht nach künstlicher Zufuhr von Zystin, synthetisieren können, während dies bei sauer ernährten Tieren glatt gelingt. Von besonders großem Interesse ist die zuerst von KNOOP und KERTESS⁵ beobachtete Synthese von Aminosäuren unter gleichzeitiger Azetylierung. Nach Einführung von γ -Phenyl- α -Ketobuttersäure in den Hundeorganismus konnten sie nämlich die Bildung der entsprechenden azetylierten Aminosäure, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CHNH(COCH_3) \cdot COOH$, beobachten. Ganz anderer Art als die nun erwähnten Azetylierungen ist die schon oben erwähnte, unter Beteiligung von Essigsäure beim Hunde und Kaninchen stattfindende Synthese von Furfurakrylsäure aus verfüttertem Furfurol.

Methylierungen kommen auch oft vor, und ein Beispiel dieser Art liefert das Pyridin, C_5H_5N , welches, wie His⁶ zuerst zeigte, bei Hunden in Methylpyridin übergeht und dann als Methylpyridylammoniumhydroxyd in den Harn übergeht. Ähnlich verhält sich das Pyridin bei Hühnern (HOSHIAI), Schweinen und Ziegen (TOTANI und HOSHIAI), während die Angaben für das

¹ JAFFÉ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 43; HILDEBRANDT, HOFMEISTERS Beiträge 7. ² F. LIPPICH, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 41; DAKIN, Journ. of biol. Chem. 8; W. WEILAND, Bioch. Zeitschr. 38. ³ ELLINGER und HENSEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 91, wo die anderen Arbeiten zitiert sind, und HENSEL ebenda 93. ⁴ BAUMANN und PREUSSE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 5; JAFFÉ, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 12; FRIEDMANN, HOFMEISTERS Beiträge 4; ABDERHALDEN und WERTHEIMER, PFLÜGERS Arch. 207. ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 67. ⁶ HIS, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 22; COHN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18; Z. HOSHIAI ebenda 62, mit G. TOTANI ebenda 68; ABDERHALDEN und Mitarbeiter ebenda 59 u. 62; M. TOMITA, Bioch. Zeitschr. 116.

Kaninchen strittig sind (ABDERHALDEN und Mitarbeiter, M. TOMITA). Nach Injektion von Pyrrol bei Hunden und Kaninchen konnte T. SHIMZU¹ Methylpiperidin im Harn nachweisen. Weitere Beispiele von Methylierungen, die allerdings nicht den aromatischen Stoffen gelten, sind der Übergang von Guanidinessigsäure in Kreatin (JAFFÉ) und das von TAKEDA² beobachtete Auftreten von Aminobutyrobetain in dem Harn von mit Phosphor vergifteten Hunden.

Mehrere Alkaloide, wie Chinin, Morphin und Strychnin, können in den Harn übergehen. Nach Einnahme von Terpentinöl, Kopaivabalsam und Harzen können Harzsäuren in dem Harn auftreten. In den Harn gehen auch Farbstoffe verschiedener Art wie der Krappfarbstoff, die Chrysothansäure nach Gebrauch von Rheum oder Senna, der Farbstoff der Heidelbeeren usw. über. Nach Einnahme von Rheum, Senna oder Santonin nimmt der Harn eine gelbe oder grünlich gelbe Farbe an, welche durch Alkalizusatz in eine schöne rote Farbe übergeht. Das Phenol kann, wie schon oben erwähnt, dem Harn eine dunkelbraune oder schwarzgrüne Farbe erteilen, welche größtenteils von Zersetzungsprodukten des Hydrochinons, aber auch von Huminsubstanzen herrühren dürfte. Nach Naphthalin-Gebrauch wird der Harn ebenfalls dunkel gefärbt, und es können auch mehrere andere Arzneistoffe dem Harn eine besondere Färbung geben. So wird er z. B. von Antipyrin gelb bis blutrot. Nach Einnahme von Kopaivabalsam wird der Harn, wenn man ihn mit Salzsäure stark ansäuert, allmählich rosa- und purpurrot. Nach dem Gebrauche von Naphthalin oder Naphthol gibt er mit konzentrierter Schwefelsäure (1 ccm konzentrierte Säure und einige Tropfen Harn) eine schöne smaragdgrüne Farbe, welche wahrscheinlich von der Naphtholglukuronsäure herrührt. Riechende Stoffe gehen auch in den Harn über. Nach dem Genusse von Spargeln erhält der Harn einen ekelhaft widrigen Geruch, der vielleicht von Methylmerkaptan herrührt. Nach Einnahme von Terpentinöl kann der Harn einen eigentümlichen, veilchenähnlichen Geruch annehmen.

VI. Pathologische Harnbestandteile.

Eiweiß. Das Auftreten geringer Spuren von Eiweiß im normalen Harn ist von vielen Forschern wiederholt beobachtet worden. Nach K. MÖRNER³ kommt Eiweiß regelmäßig als normaler Harnbestandteil, und zwar in Mengen von 22—78 mg im Liter vor. Sehr gewöhnlich ist es, in dem Harn Spuren einer mit dem Muzin leicht zu verwechselnden, nukleoalbuminähnlichen Substanz zu finden, deren Natur weiter unten näher besprochen werden soll. In krankhaften Zuständen kommt Eiweiß im Harn in den verschiedensten Fällen vor, und diejenigen Eiweißstoffe, welche dabei besonders oft vorkommen, sollen angeblich Serumglobulin und Serumalbumin sein. Zuweilen kommen auch Albumosen (oder Peptone) vor. Der Gehalt des Harnes an Eiweiß ist in den meisten Fällen kleiner als 5⁰/₁₀₀; verhältnismäßig selten ist er 10⁰/₁₀₀ und nur sehr selten beträgt er gegen 50⁰/₁₀₀ oder darüber.

Unter den vielen, zum Nachweis von Eiweiß im Harn vorgeschlagenen Reaktionen mögen folgende hier Erwähnung finden.

Die Kochprobe. Man filtriert den Harn und prüft dann die Reaktion desselben. Ein saurer Harn kann in der Regel ohne weiteres gekocht werden, und nur bei besonders stark saurer Reaktion ist es nötig, dieselbe erst mit Alkali ein wenig abzustumpfen. Einen alkalischen Harn macht man vor dem Erhitzen neutral oder nur äußerst schwach sauer. Ist der Harn arm an Salzen, so setzt man ihm vor dem Aufkochen $\frac{1}{10}$ Vol. gesättigter Kochsalzlösung zu. Darauf erhitzt man zum Sieden, und wenn dabei keine Fällung, Trübung oder Opaleszenz erscheint, so enthält der fragliche Harn kein koagulables Eiweiß, kann aber Albumosen oder Peptone enthalten. Entsteht dagegen beim Sieden ein Niederschlag, so kann dieser aus Eiweiß oder aus Erdphosphaten⁴ oder aus beiden bestehen. Um einerseits eine Verwechslung mit den Erdphosphaten zu verhindern und andererseits um eine bessere, mehr

¹ Bioch. Zeitschr. 117. ² JAFFÉ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 48; K. TAKEDA, PFLÜGERS Arch. 133. ³ Skand. Arch. f. Physiol. 6 (Literaturangaben). ⁴ Über die Ursache der Phosphatausscheidung beim Kochen des Harnes vgl. man H. MALFATTI, HOFMEISTERS Beiträge 8.

flockige Ausscheidung des Eiweißes zu erzielen, soll man stets der Harnprobe eine passende Menge Säure zusetzen. Verwendet man hierzu Essigsäure, so setzt man auf je 10 ccm Harn 1, 2–3 Tropfen einer 25%igen Säure zu und kocht nach Zusatz von jedem Tropfen wieder auf. Bei Anwendung von Salpetersäure muß man von einer 25%igen Säure, je nach dem Eiweißgehalte, 1–2 Tropfen auf je 1 ccm des siedend heißen Harnes zusetzen.

Bei Anwendung von Essigsäure kann, wenn der Gehalt an Eiweiß sehr gering ist, das letztere, besonders wenn der Harn ursprünglich alkalisch war, bei Zusatz von der obigen Essigsäuremenge bisweilen in Lösung bleiben. Setzt man dagegen weniger Essigsäure zu, so läuft man Gefahr, daß ein in dem amphoter oder nur sehr schwach sauer reagierendes Harne entstandener, aus Kalziumphosphat bestehender Niederschlag nicht vollständig sich löst und zur Verwechslung mit einem Eiweißniederschlage Veranlassung geben kann. Verwendet man zu der Kochprobe Salpetersäure, so darf man nie übersehen, daß nach Zusatz von nur wenig Säure eine beim Sieden lösliche Verbindung zwischen ihr und dem Eiweiße entsteht, welche erst von überschüssiger Säure gefällt wird. Aus diesem Grunde muß die obige größere Menge Salpetersäure zugesetzt werden, aber hierbei läuft man nun wiederum die Gefahr, daß kleine Eiweißmengen von der überschüssigen Säure gelöst werden können. Wenn man, was unbedingt notwendig ist, die Säure erst nach vorausgegangenem Aufkochen zusetzt, so ist die Gefahr zwar nicht sehr groß, allein sie ist jedoch vorhanden. Schon aus diesen Gründen ist also die Kochprobe, welche zwar in der Hand des Geübten sehr gute Dienste leistet, nie dem Arzte als alleinige Eiweißprobe zu empfehlen.

Nach BANG¹ ist die empfindlichste und gleichzeitig auch die zuverlässigste Form für die Ausführung der Kochprobe mit Essigsäure die folgende. 10 ccm Harn und 1 ccm einer Lösung, die im Liter 56,5 ccm Eisessig und 118 g Natriumazetat enthält, werden in einem Probierröhrchen über freier Flamme erhitzt und etwa $\frac{1}{2}$ Minute gekocht. Wenn der Harn mehr als Spuren Eiweiß enthält, tritt eine typische, feinflockige Koagulation auf und die Phosphate bleiben gelöst.

Eine Verwechslung mit Muzin, wenn solches vielleicht im Harne vorkommt, würde bei der Kochprobe mit Essigsäure leicht dadurch zu vermeiden sein, daß man eine andere Probe bei Zimmertemperatur mit Essigsäure ansäuert. Es scheiden sich hierbei Muzin und muzinähnliche Nukleoalbuminsubstanzen aus. Entsteht bei Ausführung der Kochprobe mit Salpetersäure der Niederschlag erst beim Erkalten oder wird er dabei merkbar vermehrt, so deutet dies auf die Gegenwart von Albumose in dem Harne, entweder allein oder mit koagulablem Eiweiß gemengt. In diesem Falle ist eine weitere Untersuchung nötig (vgl. unten). In einem uratreichen Harne scheidet sich nach dem Erkalten ein aus Harnsäure bestehender Niederschlag aus. Dieser Niederschlag ist jedoch gefärbt, körnig-sandig und kaum mit einer Albumose- oder Eiweißfällung zu verwechseln.

Die HELLERSche Probe führt man in der Weise aus, daß man in einem Reagenzglase die Salpetersäure sehr vorsichtig mit dem zu prüfenden Harn überschichtet, oder auch so, daß man erst den Harn in ein Reagenzglas eingießt und dann die Säure durch einen sehr spitz ausgezogenen, bis zum Boden reichenden Trichter sehr langsam zufließen läßt. Bei Gegenwart von Eiweiß tritt dabei eine weiße Scheibe oder, wie man gewöhnlich sagt, ein weißer Ring oder jedenfalls eine scharf begrenzte Trübung an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten auf. Bei der Ausführung dieser Probe erhält man regelmäßig auch im normalen Harne einen von den Indigofarbstoffen herrührenden, roten oder rotvioletten, durchsichtigen Ring, welcher mit dem weißen oder weißlichen Eiweißringe kaum verwechselt werden kann. In einem uratreichen Harne kann dagegen eine Verwechslung mit einem von ausgefällter Harnsäure herrührenden Ringe geschehen. Der Harnsäurering liegt jedoch nicht wie der Eiweißring immer an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten, sondern oft etwas höher. Aus diesem Grunde kann man auch in einem uratreichen und nicht zu viel Eiweiß enthaltenden Harne gleichzeitig zwei Ringe sehen. Die Verwechslung mit Harnsäure vermeidet man am einfachsten durch Verdünnung des Harnes, vor der

¹ J. BANG, Lehrbuch der Harnanalyse, Wiesbaden 1918.

Ausführung der Probe, mit 1–2 Vol. Wasser. Die Harnsäure bleibt nun in Lösung und die Empfindlichkeit der HELLERSchen Eiweißprobe ist eine so große, daß nur bei Gegenwart von bedeutungslosen Eiweißspuren die Probe nach einer solchen Verdünnung negativ ausfällt. In einem an Harnstoff sehr reichen Harn kann auch eine ringförmige Ausscheidung von salpetersaurem Harnstoff auftreten. Dieser Ring besteht jedoch aus glitzernden Kriställchen und er tritt in dem vorher mit Wasser verdünnten Harn nicht auf. Eine Verwechslung mit Harzsäuren, welche bei dieser Probe ebenfalls einen weißlichen Ring geben, ist leicht zu vermeiden, denn die Harzsäuren sind in Äther löslich. Man rührt um, fügt Äther hinzu und schüttelt in einem Probierröhrchen leise um. Bestand die Trübung aus Harzsäuren, so klärt sich der Harn allmählich und der Äther hinterläßt beim Verdunsten einen aus Harzsäuren bestehenden, klebrigen Rückstand. Eine Flüssigkeit, welche echtes Muzin enthält, gibt bei der HELLERSchen Probe keine Fällung, sondern einen mehr oder weniger stark opalisierenden Ring, welcher beim Umrühren verschwindet. Die Flüssigkeit enthält nach dem Umrühren keine Fällung, sondern ist höchstens opalisierend. Erhält man bei der HELLERSchen Probe in dem unverdünnten Harn erst nach einiger Zeit eine schwache, nicht ganz typische Reaktion, während der mit Wasser verdünnte Harn fast sogleich eine deutliche Reaktion gibt, so deutet dies auf die Gegenwart der früher als Muzin oder Nukleoalbumin bezeichneten Substanz hin. In diesem Falle verfährt man wie unten behufs des Nachweises von Nukleoalbumin angegeben wird.

Erinnert man sich der nun besprochenen möglichen Verwechslungen und der Art und Weise, wie sie vermieden werden können, so wird die leicht ausführbare HELLERSche Probe sehr zuverlässig und hinreichend empfindlich. Mit ihr können nämlich noch 0,002% Eiweiß ohne Schwierigkeit nachgewiesen werden. Indessen sollte man nie mit dieser Probe allein sich begnügen, sondern immer mindestens noch eine andere, wie z. B. die Kochprobe, ausführen. Bei der Ausführung der HELLERSchen Probe werden auch die (primären) Albumosen gefällt.

Die Reaktion mit Metaphosphorsäure ist sehr bequem und leicht auszuführen. Sie ist aber nicht ganz so empfindlich und zuverlässig wie die HELLERSche Probe. Von dem Reagenze werden auch Albumosen gefällt.

Die Reaktion mit Essigsäure und Ferrozyankalium. Man versetzt den Harn mit Essigsäure bis zu etwa 2% und setzt dann tropfenweise eine Ferrozyankaliumlösung (1 : 20) mit Vermeidung eines Überschusses zu. Diese Probe ist sehr gut und in der Hand des geübten Chemikers sogar empfindlicher als die HELLERSche. Bei Gegenwart von sehr kleinen Eiweißmengen erfordert sie jedoch mehr Übung und Geschicklichkeit als diese, weil das relative Mengenverhältnis des Reagenzes, des Eiweißes und der Essigsäure auf das Resultat einwirkt. Auch der Salzgehalt des Harnes scheint nicht ohne Einfluß zu sein. Das Reagens fällt auch die Albumosen.

Es gibt auch andere Eiweißreaktionen, die noch empfindlicher sind, da aber jeder normale Harn Spuren von Eiweiß enthält, ist es offenbar, daß Reagenzien von sehr großer Empfindlichkeit nur mit Vorsicht gebraucht werden können. Für gewöhnliche Fälle dürfte auch die HELLERSche Probe genügend empfindlich sein. Wenn man nämlich mit dieser Probe innerhalb $2\frac{1}{2}$ –3 Minuten keine Reaktion erhält, so enthält der untersuchte Harn jedenfalls weniger als 0,003% Eiweiß und ist also in gewöhnlichem Sinne als eiweißfrei zu betrachten.

Die Anwendung der Fällungsreagenzien setzt voraus, daß der zu untersuchende Harn, besonders bei Gegenwart von nur sehr wenig Eiweiß, ganz klar ist. Man muß also den Harn zuerst filtrieren. Dies gelingt nicht ohne weiteres mit bakterienhaltigem Harn; man kommt aber in solchen Fällen zum Ziele, wenn man nach dem Vorschlage von A. JOLLES den Harn zuvor mit Kieselgur schüttelt. Daß hierbei ein wenig Eiweiß zurückgehalten wird und verloren geht, scheint ohne Belang zu sein (GRÜTZNER, SCHWEISSINGER)¹.

¹ JOLLES, Zeitschr. f. anal. Chem. 29; GRÜTZNER, Chem. Zentralbl. 1901, I; SCHWEISSINGER ebenda.

Bei der Untersuchung eines Harnes auf Eiweiß darf man übrigens nie mit einer Reaktion allein sich begnügen, sondern man muß wenigstens die Kochprobe einerseits und die HELLERSche Probe oder die Ferrozyankaliumprobe andererseits ausführen. Bei Anwendung der Kochprobe allein kann man nämlich leicht Albumosen übersehen, welche dagegen mit der HELLERSchen Probe oder der Ferrozyankaliumprobe entdeckt werden. Begnügt man sich dagegen mit einer dieser letzteren Proben allein, so findet man keine genügende Andeutung von der Art des vorhandenen Eiweißes, ob es aus Albumosen oder koagulablem Eiweiß oder aus beiden besteht.

Hat man durch die obigen Reagenzien von der Gegenwart von Eiweiß sich überzeugen können, so handelt es sich zunächst darum, zu zeigen, welcher Art das im Harn enthaltene Eiweiß ist.

Der Nachweis von Globulin und Albumin. Zum Nachweis von Harnglobulin neutralisiert man den Harn genau, filtriert und setzt Magnesiumsulfat in Substanz, bis zur vollständigen Sättigung bei Zimmertemperatur, oder auch das gleiche Volumen einer gesättigten, neutral reagierenden Lösung von Ammoniumsulfat zu. In beiden Fällen entsteht bei Gegenwart von Globulin ein weißer, flockiger Niederschlag. Bei Anwendung von Ammoniumsulfatlösung kann in einem uratreichen Harn ein aus Ammoniumurat bestehender Niederschlag sich ausscheiden. Dieser Niederschlag kommt jedoch nicht sogleich, sondern erst nach einiger Zeit zum Vorschein, und er dürfte wohl kaum mit einem Globulinniederschlage verwechselt werden können. Zum Nachweis des Harnalbumins erhitzt man das vom Globulinniederschlage getrennte Filtrat zum Sieden oder setzt ihm bei Zimmertemperatur gegen 1% Essigsäure zu.

Albumosen und Peptone sind angeblich wiederholt im Harn bei verschiedenen Krankheiten gefunden worden. Über das Auftreten von Albumosen liegen unzweifelhaft ganz sichere Beobachtungen vor. Die Angaben über das Auftreten von Peptonen stammen dagegen zum Teil von einer Zeit her, wo man noch die Begriffe Albumosen und Peptone anders als gegenwärtig auffaßte, und teils basieren sie auf nach unzureichenden Methoden ausgeführten Untersuchungen. Was man bisher als Harnpepton bezeichnet hat, dürfte wohl im allgemeinen in der Hauptsache Deuteroalbumose gewesen sein.

Zum Nachweis der Albumosen kann man den eiweißfreien, bzw. durch Sieden unter Essigsäurezusatz enteiweißten Harn mit Ammoniumsulfat sättigen, wobei die Albumosen gefällt werden. Infolge der hierbei vorkommenden Fehlerquellen, unter anderen von seiten des Urobilins, welches eine biuretähnliche Reaktion gibt (SALKOWSKI, STOKVIS)¹, verfährt man mit Vorteil nach folgendem, von BANG modifiziertem Verfahren von DEVOTO². Der Harn wird mit Ammoniumsulfat, 8 Teile auf je 10 Teile Harn, zum Sieden erhitzt und einige Sekunden gekocht. Die noch heiße Flüssigkeit wird $\frac{1}{2}$ –1 Minute zentrifugiert und von dem Bodensatz getrennt. Aus dem letzteren wird das Urobilin durch Extraktion mit Alkohol entfernt. Den Rückstand schlemmt man in wenig Wasser auf, erhitzt zum Sieden, filtriert, wobei das koagulierte Eiweiß zurückbleibt, und entfernt aus dem Filtrate noch etwa vorhandenes Urobilin durch Schütteln mit Chloroform. Die wässrige Lösung wird nach dem Abpipettieren des Chloroforms zu der Biuretprobe verwendet. Für klinische Zwecke ist dieses Verfahren sehr brauchbar.

Man kann auch nach SALKOWSKI den mit 10% Salzsäure versetzten Harn mit Phosphorwolframsäure fällen, dann erwärmen, von dem harzigen Bodensatz abgießen, mit Wasser abspülen, darauf mit ein wenig Wasser und etwas Natronlauge lösen, wieder erwärmen, bis die blaue Farbe verschwunden ist, abkühlen und endlich mit Kupfersulfat prüfen. Dieses Verfahren ist später von v. ALDOR und von ČERNÝ³ ein wenig abgeändert worden. Bezüglich anderer, mehr umständlichen Methoden wird auf das Werk von HUPPERT-NEUBAUER hingewiesen.

Hat man aus einer größeren Harnportion die Albumosen mit Ammoniumsulfat niedergeschlagen, so wird der Niederschlag nach den in Kapitel 2 angegebenen Gründen auf die Gegenwart verschiedener Albumosen untersucht. Zur vorläufigen Orientierung über die Art der im Harn vorhandenen Albumosen diene folgendes. Wenn der Harn nur Deuteroalbumose enthält, so wird er beim Sieden nicht getrübt, gibt nicht die HELLERSche Probe, wird beim Sättigen mit NaCl nicht bei neutraler Reaktion, wohl aber nach darauffolgendem

¹ SALKOWSKI, Berl. klin. Wochenschr. 1897; STOKVIS, Zeitschr. f. Biol. 34. ² DEVOTO, Zeitschr. f. physiol. Chem. 15; BANG, Deutsch. med. Wochenschr. 1898. ³ SALKOWSKI, Zentralblatt f. d. med. Wiss. 1894; v. ALDOR, Berl. klin. Wochenschr. 36; ČERNÝ, Zeitschr. f. anal. Chem. 40.

Zusatz von salzgesättigter Essigsäure getrübt. Bei Gegenwart von nur Protalbumose gibt der Harn die HELLERSche Probe, wird beim Sättigen mit NaCl schon bei neutraler Reaktion gefällt, gerinnt aber beim Sieden nicht. Bei Anwesenheit von Heteroalbumose verhält sich der Harn dem NaCl und der Salpetersäure gegenüber in derselben Weise, zeigt aber beim Erhitzen ein abweichendes Verhalten. Er trübt sich nämlich beim Erwärmen und scheidet bei etwa 60° einen an der Wand des Glases klebenden Niederschlag ab, welcher bei saurer Reaktion des Harnes in der Siedehitze sich löst und beim Erkalten wieder auftritt.

Eine gewisse Ähnlichkeit mit den Albumosen zeigt der sog. BENCE-JONESsche Eiweißkörper, welcher bisweilen, namentlich bei Kranken mit Osteosarkomen und multiplen Myelomen im Harn auftritt. Er gibt beim Erwärmen auf 45–50 bis 60° C eine Fällung, die beim Erhitzen zum Sieden je nach der Reaktion und dem Salzgehalte mehr oder weniger vollständig sich wieder auflöst. In ganz salzfreier Lösung wird jedoch der Niederschlag nicht im Sieden gelöst, wenigstens nicht immer. Der fragliche Eiweißstoff scheidet sich bei der Dialyse nicht aus, kann aber aus dem Harn mit dem doppelten Volumen gesättigter Ammoniumsulfatlösung oder mit Alkohol gefällt werden. Er ist auch in Kristallen erhalten worden (GRUTTERINK und DE GRAAFF, MAGNUS-LEVY)¹. Dieser Körper hat übrigens in den verschiedenen Fällen ein etwas abweichendes Verhalten gezeigt, und seine Natur ist noch nicht aufgeklärt worden. Aus den Untersuchungen der obengenannten und anderer Forscher (MOITESSIER, ABDERHALDEN und ROSTOSKI) kann man jedoch den Schluß ziehen, daß dieser Eiweißkörper zwar den Albumosen in mehreren Reaktionen ähnelt, aber trotzdem den genuinen Eiweißstoffen näher steht. Er gibt auch bei der Pepsinverdauung sowohl primäre wie sekundäre Albumosen (GRUTTERINK und DE GRAAFF) und er liefert dieselben hydrolytischen Spaltungsprodukte wie anderes Eiweiß (ABDERHALDEN und ROSTOSKI).

Quantitative Bestimmung des Eiweißes im Harn. Unter allen bisher vorgeschlagenen Methoden gibt die Koagulationsmethode (Sieden unter Essigsäurezusatz), wenn sie mit genügender Sorgfalt ausgeführt wird, die besten Resultate. Der durchschnittliche Fehler braucht nicht mehr als 0,01% zu betragen und er ist regelmäßig kleiner. Bei Anwendung dieser Methode verfährt man am besten so, daß man erst in kleineren, abgemessenen Harnportionen die Menge Essigsäure bestimmt, welche dem vorher im Wasserbade erhitzten Harn zugesetzt werden muß, damit die Ausscheidung des Eiweißes so vollständig werde, daß das Filtrat mit der HELLERSchen Probe keine Eiweißreaktion gibt. Darauf koaguliert man 20–50 bis 100 ccm Harn in einem Becherglase im Wasserbade, setzt dann allmählich und unter Umrühren die berechnete Menge Essigsäure zu und erhitzt noch einige Zeit. Dann filtriert man warm, wäscht erst mit Wasser, darauf mit Alkohol und Äther aus, trocknet, wägt, äschert ein und wägt von neuem. Bei richtigem Arbeiten darf das Filtrat keine Reaktion mit der HELLERSchen Probe geben. Nach BANG ist es auch hier besser, nach dem von ihm zum Eiweißnachweis (S. 624) angegebenen Verfahren zu arbeiten.

Zur getrennten Bestimmung des Globulins und Albumins neutralisiert man den Harn genau und fällt ihn mit MgSO₄ zur Sättigung oder, mit dem gleichen Volumen gesättigter, neutral reagierender Ammoniumsulfatlösung. Den aus Globulin bestehenden Niederschlag wäscht man vollständig mit gesättigter Magnesiumsulfat- bzw. halbgesättigter Ammoniumsulfatlösung aus, trocknet ihn anhaltend bei 110° C, kocht ihn mit Wasser aus, extrahiert mit Alkohol und Äther, trocknet, wägt, äschert ein und wägt nochmals. Die Menge des Albumins berechnet man aus der Differenz zwischen der Menge des Globulins und des Gesamteiweißes.

Approximative Bestimmung des Eiweißes im Harn. Unter den zu diesem Zwecke vorgeschlagenen Methoden hat besonders die Methode ESBACHS große Verwendung gefunden.

Die Methode von ESBACH² besteht darin, daß man in ein besonders gradiertes Reagenzrohr den sauer reagierenden bzw. mit Essigsäure angesäuerten Harn bis zu einer bestimmten

¹ MAGNUS-LEVY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 30 (Literatur); GRUTTERINK und DE GRAAFF ebenda 34 u. 46; MOITESSIER, Compt. rend. soc. biol. 57; J. VILLE und E. DERRIEN ebenda 62; ABDERHALDEN und ROSTOSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 46; vgl. auch HOPKINS und H. SAVORY, Journ. of Physiol. 42; A. KOJSMAN, MALYS Jahresb. 48; D. WRIGHT WILSON, Journ. of biol. Chem. 56 und E. LÜSCHER, Bioch. Zeitschr. 16. ² Hinsichtlich der Literatur über diese Methode und der zahlreichen Untersuchungen über den Wert derselben vgl. man HUPPERT-NEUBAUER, 10. Aufl.

Marke gießt, dann bis zu einer zweiten Marke die Reagenzlösung (eine Lösung von 2% Zitronensäure und 1% Pikrinsäure in Wasser) zusetzt, das Rohr mit einem Kautschukstopfen schließt und den Inhalt vorsichtig ohne Schaumbildung umschüttelt. Man läßt nun das Rohr 24 Stunden beiseite stehen und liest nach dieser Zeit die Höhe des Niederschlages in dem gradierten Rohre ab. Die abgelesene Zahl gibt direkt die Eiweißmenge in 1000 Teilen Harn an. Eiweißreicher Harn muß erst mit Wasser verdünnt werden. Die nach dieser Methode erhaltenen Zahlen sind jedoch von der Temperatur abhängig, und eine Temperaturdifferenz von 5–6,5° C kann bei einem mittleren Eiweißgehalte einen Fehler von 0,2–0,3% Eiweiß zu wenig oder zu viel im Harn bedingen. Ein Verfahren, welches unter Anwendung der Zentrifuge bessere Resultate der ESBACHSchen Methode gibt, rührt von C. STRZYZOWSKI¹ her.

Eine andere Methode ist die von ROBERTS und STOLNIKOW angegebene, von BRANDBERG weiter ausgearbeitete Methode mit der HELLERSchen Probe, welche Methode von MITTELBACH für praktische Zwecke noch weiter vereinfacht worden ist, und die densimetrische Methode von LANG, HUPPERT und ZAHOR. Hinsichtlich dieser und anderer Methoden wird auf das Werk von HUPPERT-NEUBAUER hingewiesen.

Eine ganz zuverlässige Methode zur quantitativen Bestimmung der Albumosen und Peptone im Harn gibt es gegenwärtig nicht.

Nukleoalbumin und Muzin. Nach K. MÖRNER kann von dem Harnmukoide Spuren in den Harn in Lösung übergehen, aber sonst enthält der normale Harn kein Muzin. Daß es Fälle gibt, wo wahres Muzin in dem Harn auftreten kann, ist kaum zu bezweifeln; in den meisten Fällen hat man wohl aber Muzin und sog. Nukleoalbumin verwechselt. Das Vorkommen unter besonderen Umständen von Nukleoproteiden oder wahren Nukleoalbumin im Harn läßt sich ebenfalls nicht in Abrede stellen, um so weniger, als in den Nieren und Harnwegen solche Substanzen vorkommen; in den meisten Fällen dürfte wohl aber das sog. Nukleoalbumin, wie K. MÖRNER² gezeigt hat, ganz anderer Art sein.

Nach MÖRNER enthält jeder Harn ein wenig Eiweiß und daneben auch eiweißfällende Substanzen. Wenn man den durch Dialyse von Salzen befreiten Harn nach Zusatz von 1–2% Essigsäure mit Chloroform schüttelt, so erhält man einen Niederschlag, der wie ein Nukleoalbumin sich verhält. Wird das saure Filtrat mit Serumeiweiß versetzt, so kann man wegen der Anwesenheit eines Restes von eiweißfällenden Substanzen einen neuen, ähnlichen Niederschlag erhalten. Die wichtigste unter den eiweißfällenden Substanzen ist die Chondroitinschwefelsäure; in viel geringerer Menge kommt Nukleinsäure vor. Taurocholsäure kann auch in einzelnen Fällen, wie im ikterischen Harn, in den Niederschlag übergehen. Die von verschiedenen Forschern durch Essigsäurezusatz aus dem Harn isolierten, als „aufgelöstes Muzin“ oder „Nukleoalbumin“ bezeichneten Substanzen sind also nach MÖRNER als Verbindungen von Eiweiß mit hauptsächlich Chondroitinschwefelsäure, in viel geringerem Grade mit Nukleinsäure und bisweilen vielleicht auch mit Taurocholsäure anzusehen. Dies schließt natürlich nicht aus, daß, wie oben hervorgehoben wurde, bisweilen im Harn auch andere, durch Essigsäure fällbare Eiweißstoffe vorkommen können. In der neueren Literatur findet man auch oft derartige Angaben, die indessen nicht zu ganz sicheren Schlüssen berechtigen.

Da der normale Harn regelmäßig einen Überschuß an eiweißfällender Substanz enthält, ist es offenbar, daß eine vermehrte Ausscheidung von sog. Nukleoalbumin einfach durch eine vermehrte Eiweißausscheidung zustande kommen kann. In noch höherem Grade muß dies aber der Fall sein, wenn sowohl das Eiweiß wie die eiweißfällenden Substanzen in vermehrter Menge ausgeschieden werden.

Nachweis des sog. Nukleoalbumins. Wenn ein Harn nach Zusatz von Essigsäure opalisierend, trübe oder sogar gefällt wird, wie auch wenn er nach dem Verdünnen mit Wasser eine mehr typische HELLERSche Eiweißreaktion als der unverdünnte Harn gibt, hat man Veranlassung, eine Untersuchung auf Muzin und Nukleoalbumin zu machen. Da die Salze des Harnes die Ausfällung der fraglichen

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 88. ² Skand. Arch. f. Physiol. 6.

Substanzen durch Essigsäurezusatz sehr erschweren, muß man sie durch Dialyse zuerst entfernen. Man unterwirft deshalb eine möglichst große Menge Harn der Dialyse (unter Zusatz von Chloroform), bis die Salze entfernt worden sind. Darauf setzt man Essigsäure bis zu etwa 2^o/₁₀₀ hinzu und läßt stehen. Der Niederschlag wird in Wasser mit möglichst wenig Alkali gelöst und von neuem mit Säure gefällt. Zur Prüfung auf Chondroitinschwefelsäure wird ein Teil längere Zeit im Wasserbade mit etwa 5^o/₁₀₀ Salzsäure erwärmt. Erhält man dabei positives Resultat bei Prüfung auf Schwefelsäure und reduzierende Substanz, so war Chondroprotein vorhanden. Kann man eine reduzierende Substanz, aber keine Schwefelsäure nachweisen, so liegt wahrscheinlich Muzin vor. Erhält man weder Schwefelsäure noch reduzierende Substanz, so wird ein Teil des Niederschlages der Pepsinverdauung unterworfen und ein anderer Teil zur Bestimmung etwa organisch gebundenen Phosphors verwendet. Fallen diese Proben positiv aus, so muß man zur Unterscheidung zwischen Nukleoalbumin und Nukleoprotein eine besondere Untersuchung auf Nukleinbasen machen. Dies ist der schematische Gang der Untersuchung. Ein sicherer Entscheid kann aber nur durch Verarbeitung von sehr großen Harnmengen erreicht werden. Das Filtrat von dem Nukleoalbumin kann man in üblicher Weise auf Eiweiß prüfen.

Nukleohiston. In einem Falle von Pseudoleukämie fand A. JOLLES eine phosphorhaltige Proteinsubstanz, die er als mit dem Nukleohiston identisch betrachtet. Histon soll auch angeblich in einigen Fällen von KREHL und MATTHES und von KOLISCH und BURIAN¹ gefunden worden sein.

Der, in den durch Alkohol fällbaren Substanzen enthaltene Stickstoff — der „kolloidale Stickstoff“ nach SALKOWSKI — dessen Menge bei Karzinom gegenüber der normalen verdoppelt ist, und welcher wohl zum großen Teil von Oxyproteinsäuren herrührt, kann man nach SALKOWSKI und KOJO² durch Ausfällung mit basischem Bleiazetat der Stickstoffbestimmung zugänglich machen.

Blut und Blutfarbstoff. Durch Blutungen in den Nieren oder irgendwo in den Harnwegen kann der Harn bluthaltig werden (Hämaturie). In diesen Fällen ist der Harn, wenn die Blutmenge nicht sehr gering ist, mehr oder weniger stark getrübt, von rötlicher, gelbroter, schmutzig roter, braunroter oder schwarzbrauner Farbe. Bei frischen Blutungen, bei welchen das Blut sich noch nicht zersetzt hat, ist die Farbe mehr blutrot. In dem Sedimente findet man Blutkörperchen, bisweilen auch Blutzylinder und kleinere oder größere Blutgerinnsel.

In gewissen Fällen enthält der Harn keine Blutkörperchen, sondern nur gelösten Blutfarbstoff, Hämoglobin, oder, und zwar sehr häufig, Methämoglobin (Hämoglobinurie). Auch Hämatin kommt ziemlich oft vor (vgl. Kapitel 5, S. 229). Blutfarbstoff kommt unter den verschiedensten Verhältnissen, wie bei Blutdissolution, bei Vergiftungen mit Arsenwasserstoff, Chloraten u. a., nach schweren Verbrennungen, nach Bluttransfusionen wie auch bei periodischer, mit Fieber auftretender Hämoglobinurie im Harne vor. Bei Tieren kann man Hämoglobinurie durch eine Menge von Eingriffen hervorrufen, durch welche freies Hämoglobin in das Plasma übertritt.

Zur Erkennung des Blutes im Harne bedient man sich des Mikroskopes, des Spektroskopes, der Guajakprobe und der HELLERSCHEN oder der HELLERTEICHMANN'SCHEN Probe.

Mikroskopische Untersuchung. Im sauren Harne können die Blutkörperchen lange ungelöst bleiben; im alkalischen werden sie dagegen leicht verändert und gelöst. In dem Sedimente findet man sie oft scheinbar ganz unverändert, in anderen Fällen dagegen gequollen und in anderen wiederum von unregelmäßiger, gezackter und gekerbter oder stechapfelähnlicher Form. Bei Nierenblutungen findet man zuweilen in dem Sedimente zylinderförmige Gerinnsel, welche mit zahlreichen roten Blutkörperchen besetzte Abgüsse der Harnkanälchen darstellen. Diese Gebilde nennt man Blutzylinder.

¹ JOLLES, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **30**; KREHL und MATTHES, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **54**; KOLISCH und BURIAN, Zeitschr. f. klin. Med. **29**. ² SALKOWSKI, Berl. klin. Wochenschr. 1905 u. 1910; K. KOJO, Zeitschr. f. physiol. Chem. **73**.

Die spektroskopische Untersuchung ist selbstverständlich von sehr hohem Werte, und wenn es sich darum handelt, nicht nur Blutfarbstoff überhaupt nachzuweisen, sondern auch die Art des vorhandenen Farbstoffes zu ermitteln, so ist sie nicht zu entbehren. Bezüglich des optischen Verhaltens der verschiedenen Blutfarbstoffe wird auf das Kapitel 5 verwiesen.

Die Guajakprobe. In einem Reagenzrohre mischt man gleiche Volumina Guajaktinktur und alten Terpentinöles, welches an der Luft unter dem Einflusse des Lichts stark ozonhaltig, wie man früher sagte, oder, was richtiger ist, an einem organischen Peroxyde (LIEBERMANN) reich geworden ist. Zu diesem Gemenge, welches keine Blaufärbung zeigen darf, setzt man dann den zu untersuchenden Harn. Bei Gegenwart von Blut oder Blutfarbstoff tritt nun an der Berührungsstelle der Flüssigkeiten erst ein blaugrüner und dann ein schön blauer Ring auf. Beim Umschütteln wird das Gemenge mehr oder weniger schön blau. Normaler und auch eiweißreicher Harn gibt diese Reaktion nicht. Die Reaktion kommt nach LIEBERMANN¹ in der Weise zustande, daß der Blutfarbstoff als Katalysator auf das in dem Terpentinöle vorhandene, organische Peroxyd einwirkt, die Zersetzung desselben beschleunigt und den aktiven Sauerstoff auf die Guajakonsäure überträgt, welche dadurch zu Guajakblau (Guajakonsäureozonid) oxydiert wird. Bei Gegenwart von Eiter kann der Harn, auch wenn kein Blut zugegen ist, mit dem Reagenze eine blaue Farbe geben; in diesem Falle wird aber die Guajaktinktur allein, ohne Terpentinöl, von dem Harne blau gefärbt (VITALI)². Dies gilt wenigstens für eine Tinktur, welche einige Zeit der Einwirkung der Luft und des Tageslichts ausgesetzt gewesen ist. Die bläuende Wirkung des Eiters geht übrigens, zum Unterschied von derjenigen des Blutfarbstoffes, verloren, wenn man den Harn zum Sieden erhitzt. Einen in Zersetzung begriffenen, alkalischen Harn muß man vor Ausführung der Reaktion schwach ansäuern. Das Terpentinöl soll im Tageslichte, die Guajaktinktur dagegen in einer Flasche von dunklem Glase aufbewahrt werden. Die Brauchbarkeit der Reagenzien muß übrigens mit einer bluthaltigen Flüssigkeit kontrolliert werden. Diese Probe ist zwar bei positivem Erfolge nicht absolut entscheidend, weil auch andere Stoffe eine Blaufärbung erzeugen können; dagegen ist sie bei richtigem Arbeiten so außerordentlich empfindlich, daß, wenn sie negativ ausfällt, weitere Untersuchung auf Blut überflüssig wird³.

Da die Empfindlichkeit der oben angeführten Proben eine für gewöhnliche Zwecke völlig genügende ist, dürfte es nicht nötig sein, auf die in letzterer Zeit vorgeschlagenen neuen Blutproben hier einzugehen.

Die HELLER-TEICHMANNSCHE Probe. Erhitzt man einen bluthaltigen, neutralen oder schwach sauren Harn zum Sieden, so erhält man stets einen aus Eiweiß und Hämatin bestehenden, mißfarbigen Niederschlag. Setzt man nun der siedend heißen Probe Natronlauge zu, so klärt sich die Flüssigkeit, wird in dünner Schicht grün (von Hämatinalkali) und setzt einen neuen, roten, bei auffallendem Licht in Grün spielenden Niederschlag ab, welcher aus Erdphosphaten und Hämatin besteht. Diese Reaktion nennt man die HELLERSche Blutprobe. Sammelt man nach einiger Zeit den Niederschlag auf einem kleinen Filtrum, so kann man ihn zu der Häminprobe verwenden (vgl. S. 229). Sollte der Niederschlag neben größeren Mengen Erdphosphaten nur wenig Blutfarbstoff enthalten, so wäscht man ihn mit verdünnter Essigsäure aus, von welcher die Erdphosphate gelöst werden, und verwendet das Ungelöste zur Darstellung der TEICHMANNschen Häminkristalle. Sollte umgekehrt die Menge der Phosphate sehr klein sein, so setzt man erst dem Harne ein wenig $MgCl_2$ -Lösung zu, erhitzt zum Sieden und fügt gleichzeitig mit der Natronlauge etwas Natriumphosphatlösung hinzu. Bei Gegenwart von nur sehr kleinen Blutmengen macht man erst den Harn durch Ammoniakzusatz sehr schwach alkalisch, setzt Gerbsäure hinzu, säuert mit Essigsäure an und verwendet den Niederschlag zur Darstellung von Häminkristallen (STRUBE)⁴.

Als besonders empfindliche Reagenzien auf Blut empfehlen O. und R. ADLER⁵ Leukomalachitgrün oder Benzidin bei gleichzeitiger Gegenwart von Hydroperoxyd und Essigsäure.

Porphyrine. Das Vorkommen von sehr kleinen Mengen eines Porphyrins im Harne unter physiologischen Verhältnissen ist schon in dem Vorigen, besonders im Kapitel 5 erwähnt worden, und hier handelt es sich nur um das Auftreten

¹ PFLÜGERS Arch. 104. ² Vgl. MALYS Jahresb. 18. ³ Nähere Angaben über die Bereitung der Reagenzien und die Ausführung der Reaktion findet man bei O. SCHUMM, Zeitschr. f. physiol. Chem. 50. ⁴ Zeitschr. f. anal. Chem. 11. ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 41.

von Porphyrin im Harn in nicht physiologischer Menge. Nachdem das Auftreten von einem Porphyrin, welches man ohne weiteres für Hämatoporphyrin hielt, im Harn bei verschiedenen Krankheiten sehr wahrscheinlich gemacht worden war, wurde das Vorkommen dieses Farbstoffes im Harn nach Sulfonalintoxikation von SALKOWSKI ganz sicher dargetan. In kristallisiertem Zustande wurde er zuerst von HAMMARSTEN¹ aus den Harnen geisteskranker Frauen (nach anhaltendem Gebrauche von Sulfonal) isoliert. Über die Natur des hierbei auftretenden Porphyrins war man indessen nicht im klaren, und erst dank der äußerst wichtigen Arbeiten von HANS FISCHER, welcher in einem Falle von angeborener Porphyrinurie die beiden Porphyrine Uro- und Koproporphyrin entdeckte, und dessen Untersuchungen dann auch von anderen verfolgt worden sind, weiß man, daß es regelmäßig um Uro- oder auch Koproporphyrin sich handelt. Die Eigenschaften dieser Stoffe sind im Kapitel 5, S. 234, angegeben worden.

Der porphyrinhaltige Harn ist bisweilen nur wenig, aber meistens stark, gefärbt, was von der Gegenwart anderer Farbstoffe herrührt. Die Isolierung und Reindarstellung der Porphyrine aus dem Harn ist eine schwierige und umständliche Arbeit, die man nach den im Kapitel 5 zitierten Arbeiten ausführen muß. Wenn es sich aber nur darum handelt, das Vorkommen von Porphyrin überhaupt im Harn zu zeigen, kann man in folgender Weise verfahren.

Zum Nachweis von kleinen Porphyrinmengen verfährt man am besten nach GARROD². Man fällt den Harn mit NaOH-Lösung von 10% (20 ccm auf je 100 ccm Harn). Der farbstoffhaltige Phosphatniederschlag wird in salzsäurehaltigem Alkohol gelöst (15–20 ccm) und die Lösung mit dem Spektroskope untersucht. Behufs genauerer Untersuchung macht man alkalisch mit Ammoniak, setzt darauf Essigsäure bis zur Lösung des Phosphatniederschlages hinzu, schüttelt darauf mit Chloroform, welches den Farbstoff aufnimmt, und prüft wiederum mit dem Spektroskope.

Bei Gegenwart von größeren Porphyrinmengen kann man erst den Harn nach SALKOWSKI mit alkalischer Chlorbariumlösung (einem Gemische von gleichen Volumina kaltgesättigter Barythydratlösung und 10%iger Chlorbariumlösung) oder nach HAMMARSTEN³ mit Bariumazetatlösung fällen. Den gewaschenen Niederschlag, welcher das Porphyrin enthält, läßt man einige Zeit bei Zimmertemperatur mit salzsäure- oder schwefelsäurehaltigem Alkohol stehen und filtriert dann. Das Filtrat zeigt das charakteristische Spektrum der Porphyrine in saurer Lösung und gibt nach Übersättigen mit Ammoniak das Spektrum des alkalischen Porphyrins. Mischt man den alkoholischen Auszug mit Chloroform, fügt eine größere Menge Wasser hinzu und schüttelt leise, so erhält man eine untere Chloroformschicht, die bisweilen sehr reines Porphyrin enthält, während die oberstehende alkoholisch-wässrige Schicht die anderen Farbstoffe neben etwas Porphyrin enthält.

Andere Methoden, die indessen keinen Vorzug vor den obengenannten haben, sind von RIVA und ZOJA sowie von SAILLET⁴ angegeben worden.

In einem Falle von Lepra fand BAUMSTARK⁵ im Harn zwei wohlcharakterisierte Farbstoffe, das „Urorubrohämatin“ und das „Urofuscohämatin“, welche, wie die Namen anzeigen, in naher Beziehung zu dem Blutfarbstoffe zu stehen scheinen. Das eisenhaltige Urorubrohämatin, $C_{68}H_{94}N_8Fe_2O_{26}$, zeigt in saurer Lösung einen Absorptionsstreifen vor **D** und einen breiteren hinter **D**. In alkalischer Lösung zeigt es vier Streifen, hinter **D**, bei **E**, hinter **F** und hinter **G**. Es ist weder in Wasser, noch in Alkohol, Äther oder Chloroform löslich. Mit Alkalien gibt es eine schöne braunrote, nicht dichroitische Flüssigkeit. Das eisenfreie Urofuscohämatin, $C_{68}H_{106}N_8O_{26}$, zeigt kein charakteristisches Spektrum; es löst sich in Alkalien mit brauner Farbe. Ob diese zwei Farbstoffe in irgendwelcher Beziehung zu den (unreinen) Harnporphyrinen stehen, muß dahingestellt sein.

Melanin. Bei Gegenwart von melanotischen Geschwülsten werden bisweilen dunkle Farbstoffe mit dem Harn ausgeschieden. Aus solchem Harn hat K. MÖRNER zwei Farbstoffe isoliert, von denen der eine in warmer Essigsäure von 50–75% löslich, der andere dagegen unlöslich war. Der eine Farbstoff scheint Phymatorhusin gewesen zu sein (vgl. Kapitel 16). Gewöhnlicher ist es vielleicht, daß der Harn kein fertiges Melanin, sondern ein

¹ SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 15; HAMMARSTEN, Skand. Arch. f. Physiol. 3.

² Journ. of Physiol. 13 (gute Literaturübersicht) u. 17. ³ SALKOWSKI l. c.; HAMMARSTEN l. c.

⁴ RIVA und ZOJA, MALYS Jahreshb. 24; SAILLET, Revue de méd. 16. ⁵ PFLÜGERS Arch. 9.

Chromogen desselben, ein Melanogen, enthält. In solchen Fällen gibt der Harn die **EISELT**-sche Reaktion, d. h. er wird von Oxydationsmitteln, wie konzentrierter Salpetersäure, Kaliumbichromat und Schwefelsäure sowie von freier Schwefelsäure dunkel gefärbt. Er gibt auch die Reaktion von **THORMÄHLEN**, eine schöne Blaufärbung mit Nitroprussidnatrium nach Zusatz von Essigsäure. Melanin- oder melanogenhaltiger Harn färbt sich mit Eisenchlorid schwarz (v. **JAKSCH**)¹.

Aus dem Harn in einem Falle von Melanosarkom hat **H. EPPINGER**² ein in Äther unlösliches, kristallisierendes Melanogen von der Zusammensetzung $C_6H_{12}N_2SO_4$ isoliert. Es gab die gewöhnlichen Melanogenreaktionen und ist nach ihm wahrscheinlich eine amidierte Ätherschwefelsäure von Methylpyrrolidinoxykarbonsäure, welche von dem Tryptophan herzuleiten ist. **FEIGL**, der aus dem Harn bei Melanurie mehrere zu den Melaninen in Beziehung stehende Fraktionen erhielt, fand unter ihnen auch das Melanogen **EPPINGERS**.

Eiter kommt im Harn bei verschiedenen entzündlichen Affektionen, besonders aber beim Katarrh der Harnblase und bei Entzündungen des Nierenbeckens oder der Harnröhre vor.

Der Nachweis des Eiters geschieht am einfachsten mit dem Mikroskope. Im alkalischen Harn werden jedoch die Eiterzellen ziemlich leicht zerstört. Zum Nachweis des Eiters bedient man sich auch der **DONNÉ**schen Eiterprobe, welche auf folgende Weise ausgeführt wird. Man gießt den Harn möglichst vollständig von dem Sedimente ab, legt in letzteres ein Stückchen Ätzkali ein und rührt um. Wenn die Eiterkörperchen nicht schon vorher wesentlich verändert worden sind, verwandelt sich das Sediment dabei in eine stark schleimige, zähe Masse.

Im alkalischen Harn quellen die Eiterkörperchen stark, lösen sich auf oder werden jedenfalls so verändert, daß sie nicht mit dem Mikroskope zu erkennen sind. Der Harn ist in diesen Fällen mehr oder weniger schleimig, fadenziehend und er wird von Essigsäure grobflockig gefällt, so daß eine Verwechslung mit Muzin möglich wird. Die nähere Untersuchung des mit Essigsäure erhaltenen Niederschlages und besonders das Auftreten resp. Nichtauftreten einer reduzierenden Substanz oder Purinbasen nach dem Sieden desselben mit einer Mineralsäure geben Aufschluß über die Natur der fällbaren Substanz. Eiterhaltiger Harn ist stets eiweißhaltig.

Gallensäuren. Die Angaben über das Vorkommen von Gallensäuren im Harn unter physiologischen Verhältnissen sind streitig. Nach **DRAGENDOEF** und **HÖNE** wie nach **G. MEILLÈRE** sollen Spuren von solchen im normalen Harn vorkommen; nach **MACKAY** und **UDRÁNSZKY** und **K. MÖRNER**³ dagegen nicht. Pathologisch kommen sie im Harn bei hepatogenem Ikterus, obwohl nicht immer, vor.

Nachweis der Gallensäuren im Harn. Die entscheidende Reaktion ist immer die **PETTENKOFERS**che Probe; da aber auch andere Stoffe eine ähnliche Farbenreaktion geben, muß man, wenn nötig, auch die spektroskopische Untersuchung zu Hilfe nehmen. Den Harn direkt auf die Gegenwart von Gallensäuren zu prüfen, gelingt zwar leicht nach absichtlichem Zusatz von selbst Spuren von Galle zum normalen Harn. In gefärbtem ikterischem Harn ist dagegen ein solcher direkter Nachweis eine sehr mißliche Aufgabe, und man muß deshalb auch immer die Gallensäuren aus dem Harn zu isolieren versuchen. Dies kann nach der folgenden, hier nur unwesentlich geänderten Methode von **HOPPE-SEYLER** geschehen.

Die Methode **HOPPE-SEYLER**s. Man konzentriert den Harn stark und extrahiert den Rückstand mit starkem Alkohol. Das Filtrat wird durch Verdunsten von dem Alkohol befreit und die wässrige Lösung darauf mit Bleiessig und Ammoniak gefällt. Den ausgewaschenen Niederschlag behandelt man mit siedendem Alkohol, filtriert heiß, setzt dem Filtrate einige Tropfen Sodälösung zu und verdunstet zur Trockne. Den trockenen Rückstand extrahiert man mit absolutem Alkohol, filtriert und setzt Äther im Überschuß hinzu. Mit dem aus gallensauren Alkalien bestehenden, amorphen oder nach längerer Zeit kristallinischen Niederschlage stellt man zuletzt die **PETTENKOFERS**che Probe an.

Rascher kommt man zum Ziele nach dem Verfahren von **BANG**⁴. 20–50 ccm Harn werden mit 2–3 Tropfen Blutserum versetzt, mit Magnesiumsulfat gesättigt, mit 1–2 Tropfen Chlorwasserstoffsäure angesäuert und zum Sieden erhitzt. Die abfiltrierte Fällung, welche die Gallensäuren enthält, kocht man mit Alkohol aus, den man dann mit Bariumhydroxid in Substanz im Sieden entfärbt. Das eingetrocknete Filtrat wird auf Gallensäuren geprüft.

¹ **J. THORMÄHLEN**, *VIRCHOWS Arch.* 108; **R. v. JAKSCH**, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 13.

² *Bioch. Zeitschr.* 28; **FEIGL** und **E. QUERNER**, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* 123. ³ **MEILLÈRE**, *Compt. rend. soc. biol.* 74; die übrigen zitiert nach **NEUBAUER-HUPPERT**, 10. Aufl.

⁴ Lehrbuch der Harnaalyse, Wiesbaden 1918.

MEILLÈRE fällt mit Ammoniumsulfat in essigsaurer Lösung, löst die gefällten Gallensäuren in Alkohol, entfärbt mit Tierkohle und verwendet den Rückstand der alkoholischen Lösung zur Prüfung auf Gallensäuren.

Gallenfarbstoffe kommen im Harn bei den verschiedenen Formen von Ikterus vor. Ein gallenfarbstoffhaltiger Harn ist regelmäßig abnorm gefärbt, gelb, gelbbraun, gesättigt braun, rotbraun, grünlich-gelb, grünlich-braun oder fast rein grün. Beim Schütteln schäumt er und die Blasen sind deutlich gelb oder gelblich-grün gefärbt. In der Regel ist der ikterische Harn etwas trübe, und das Sediment ist häufig, besonders wenn es Epithelzellen enthält, von Gallenfarbstoffen ziemlich stark gefärbt.

Nachweis der Gallenfarbstoffe im Harn. Zum Nachweis der Gallenfarbstoffe sind mehrere Proben vorgeschlagen worden. Gewöhnlich kommt man jedoch mit einer der folgenden drei Proben zum Ziele.

Die GMELINSche Probe kann mit dem Harn direkt angestellt werden; besser ist es jedoch, die ROSENBACHSche Modifikation derselben anzuwenden. Man filtriert den Harn durch ein sehr kleines Filtrum, welches von den zurückgehaltenen Epithelzellen u. dgl. dabei stark gefärbt wird. Nach dem vollständigen Abtropfen aller Flüssigkeit betupft man die Innenseite des Filtrums mit einem Tropfen Salpetersäure, welche nur sehr wenig salpetrige Säure enthält. Es entsteht dabei ein blaßgelber Fleck, welcher von farbigen Ringen umgeben wird, welche von innen nach außen gelbrot, violett, blau und grün erscheinen. Diese Modifikation ist sehr empfindlich und eine Verwechslung mit Indikan oder anderen Farbstoffen ist kaum möglich. Mehrere andere Modifikationen der GMELINSchen Probe in dem Harn direkt, wie mit konzentrierter Schwefelsäure und Nitrat u. a., sind zwar vorgeschlagen worden, sind aber weder einfacher noch zuverlässiger als die ROSENBACHSche Modifikation.

Die HUPPERTSche Reaktion. In einem dunkelgefärbten oder indikanreichen Harn kommt man nicht immer zu guten Resultaten mit der GMELINSchen Probe. In solchen Fällen, wie auch wenn der Harn gleichzeitig Blutfarbstoff enthält, setzt man dem Harn Kalkwasser oder erst etwas Chlorkalziumlösung und dann eine Lösung von Soda oder Ammoniumkarbonat zu. Den Niederschlag, welcher die Gallenfarbstoffe enthält, filtriert man ab, wäscht aus, löst in Alkohol, welcher in 100 cem 5 cem konzentrierte Salzsäure enthält (J. MUNK), und erhitzt zum Sieden, wobei die Lösung grün oder blaugrün wird. Empfindlichkeit dieselbe wie bei der folgenden Reaktion. Nach NAKAYAMA¹ ist die Empfindlichkeit bei Anwendung von einem eisenchloridhaltigen Säurealkoholgemenge noch größer.

BOUMA² hat ebenfalls einen eisenchlorid- und salzsäurehaltigen Alkohol empfohlen. Er hat auch eine Methode zur kolorimetrischen, quantitativen Bilirubinbestimmung im Harn mittelst desselben Reagenzes ausgearbeitet.

Die Reaktion von HAMMARSTEN. Für gewöhnliche Fälle ist es genügend, zu etwa 2—3 cem des Reagenzes (vgl. S. 346) einige Tropfen des Harnes zu gießen, wobei das Gemenge fast sogleich nach dem Umschütteln eine schön grüne oder blaugrüne, tagelang bleibende Farbe annimmt. Bei Gegenwart von nur sehr kleinen Mengen von Gallenfarbstoff, besonders bei gleichzeitiger Gegenwart von Blutfarbstoff oder anderen Farbstoffen, gießt man etwa 10 cem des sauer oder fast neutral (nicht alkalisch) reagierenden Harnes in das Rohr einer kleinen Handzentrifuge hinein, setzt BaCl₂-Lösung hinzu und zentrifugiert etwa eine Minute. Die Flüssigkeit gießt man von dem Bodensatz ab, rührt den letzteren in etwa 1 cem des Reagenzes auf und zentrifugiert von neuem. Man erhält eine schöne grüne Lösung, die durch Zusatz von steigenden Mengen des Säuregemenges durch Blau in Violett, Rot und Rotgelb übergeführt werden kann. Die grüne Farbe erhält man noch bei Gegenwart von 1 Teil Gallenfarbstoff in 500 000—1 000 000 Teilen Harn. Bei Gegenwart von reichlichen Mengen anderer Farbstoffe ist Chlorkalzium besser als Chlorbarium.

Außer diesen Proben gibt es, wie oben angedeutet, noch viele andere; für gewöhnliche Fälle sind aber die nun beschriebenen Proben von hinreichender

¹ MUNK, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1898; NAKAYAMA, Zeitschr. f. physiol. Chem. 36.

² Deutsch. med. Wochenschr. 1902 u. 1904.

Empfindlichkeit. Nach der Ansicht des Verfassers ist es auch hier, wie bei dem Nachweis von Eiweiß, Zucker usw., im allgemeinen nicht vorteilhaft, die Empfindlichkeit einer Probe derart zu erhöhen, daß sie auch die im normalen Harn vorkommenden Spuren der fraglichen Substanz anzeigt. Will man indessen in bestimmten Fällen eine noch größere Empfindlichkeit als die mit den obigen Proben mögliche erreichen, so dürfte für solche Fälle die Jodsalzsäureprobe von OBERMAYER und POPPER¹ zu empfehlen sein.

Medikamentöse Farbstoffe, von Santonin, Rheum, Senna u. a. herrührend, können dem Harn eine abnorme Färbung erteilen, welche zur Verwechslung mit Gallenfarbstoffen oder, in alkalischem Harn, vielleicht mit Blutfarbstoff Veranlassung geben könnte. Setzt man einem solchen Harn Salzsäure zu, so wird er gelb oder blaßgelb, während er umgekehrt nach Zusatz von überschüssigem Alkali mehr oder weniger schön rot wird.

Zucker im Harn.

Das Vorkommen von Spuren von Traubenzucker im normalen Harn ist, wie oben S. 593 erwähnt wurde, nunmehr ganz allgemein als bewiesen erachtet. Tritt Zucker dagegen mehr anhaltend und besonders in größerer Menge im Harn auf, so muß er als ein abnormer Bestandteil angesehen werden. In einigen der vorigen Kapitel sind auch mehrere der wichtigsten Umstände, welche bei Menschen und Tieren Glykosurie erzeugen, besprochen worden, und bezüglich des Auftretens von Zucker im Harn kann im wesentlichen auf das dort (Kapitel 8 und 9) Gesagte hingewiesen werden.

Beim Menschen ist das Auftreten von Glukose im Harn bei zahlreichen verschiedenartigen pathologischen Zuständen, wie Läsionen des Gehirnes und besonders des verlängerten Markes, Zirkulationsanomalien im Unterleibe, Herz- und Lungenkrankheiten, Lebererkrankungen, Cholera und vielen anderen Krankheitszuständen, auch Vergiftungen beobachtet worden. Ein anhaltendes Auftreten von Zucker im Harn des Menschen, bisweilen in sehr bedeutender Menge, kommt bei der Zuckerharnruhr (Diabetes mellitus) vor. In dieser Krankheit kann angeblich bis zu einem Kilogramm Traubenzucker pro 24 Stunden mit dem Harn ausgeschieden werden. Im Anfange der Krankheit, wenn der Gehalt an Zucker noch sehr klein ist, bietet der Harn oft sonst nichts Abweichendes dar. In den ausgebildeten, mehr typischen Fällen ist die Harnmenge dagegen bedeutend, bis zu 3—6—10 Liter pro 24 Stunden, vermehrt. Der prozentische Gehalt des Harnes an physiologischen Bestandteilen ist in der Regel sehr niedrig, während die absolute Tagesmenge derselben vermehrt sein kann. Der Harn ist blaß, aber von hohem spez. Gewicht, 1,030—1,040 oder sogar darüber. Das hohe spez. Gewicht rührt von dem Zuckergehalte her, welcher in verschiedenen Fällen zwar sehr verschieden ist, aber sogar 10% betragen kann. Der Harn ist also in den typischen Fällen der Zuckerharnruhr dadurch charakterisiert, daß er in sehr reichlicher Menge abgesondert wird, von blasser Farbe und hohem spez. Gewicht ist und Zucker enthält.

Daß der Harn nach der Einnahme von gewissen Arzneimitteln oder Giften reduzierende Stoffe, wie gepaarte Glukuronsäuren, enthält, welche zu einer Verwechslung mit Zucker Veranlassung geben können, ist in dem Vorigen erwähnt worden.

Glukose im Harn. Die Eigenschaften und Reaktionen dieses Zuckers sind schon in einem vorigen Kapitel abgehandelt worden, und es bleibt also hier nur übrig, den Nachweis und die quantitative Bestimmung der Glukose im Harn zu besprechen.

Der Nachweis der Glukose im Harn ist gewöhnlich, bei Gegenwart von nicht sehr wenig Zucker, eine sehr einfache Aufgabe. Bei Gegenwart von

¹ Wien. klin. Wochenschr. 21.

nur sehr kleinen Mengen kann dagegen der Nachweis des Zuckers bisweilen recht umständlich und schwierig sein. Aus einem eiweißhaltigen Harn muß immer das Eiweiß durch Koagulation mit Essigsäurezusatz entfernt werden, bevor man auf Zucker prüft.

Diejenigen Zuckerproben, welche bei Harnuntersuchungen am häufigsten verwendet werden oder besonders empfohlen worden sind, dürften die folgenden sein.

Die TROMMERSche Probe. In einem typischen, diabetischen Harn oder überhaupt in einem zuckerreichen Harn gelingt diese Probe leicht und sie kann in der oben (S. 165 u. 166) angegebenen Weise ausgeführt werden. In einem an Zucker armen Harn, besonders wenn dieser gleichzeitig einen normalen oder etwas vermehrten Gehalt an physiologischen Harnbestandteilen hat, kann diese Probe dagegen zu groben Fehlern Veranlassung geben, und für den Arzt oder den weniger Geübten dürfte sie deshalb für solche Fälle nicht zu empfehlen sein. Jeder normale Harn enthält nämlich reduzierende Substanzen (Harnsäure, Kreatinin u. a.), und es findet deshalb auch in jedem Harn bei Anwendung dieser Probe eine Reduktion statt. Es kommt allerdings gewöhnlich nicht zu einer Ausscheidung von Kupferoxydul; bei Zusatz von viel Alkali und zu viel Kupfersulfat kann aber dies sich ereignen, und bei unvorsichtigem Arbeiten kann deshalb der weniger Geübte bisweilen in einem normalen Harn ein scheinbar positives Resultat erhalten. Andererseits enthält jeder Harn Stoffe, nämlich das Kreatinin und das aus dem Harnstoffe entstandene Ammoniak, welche bei Gegenwart von nur wenig Zucker das Kupferoxydul in Lösung halten können, und aus diesem Grunde kann auch der weniger Geübte in anderen Fällen leicht eine kleine Zuckermenge im Harn übersehen.

Die Empfindlichkeit der TROMMERSchen Probe kann allerdings durch ein von WORM MÜLLER¹ ausgearbeitetes Verfahren erhöht werden. Da man aber nach diesem, recht umständlichen und zeitraubenden Verfahren in hochgestellten Harnen kleine Zuckermengen bisweilen nicht nachweisen kann, da es ferner in solchen Harnen gesunder Personen leicht zweideutige Resultate gibt und da es endlich, wie SCHÖNDORFF gezeigt hat, infolge seiner großen Empfindlichkeit in zahlreichen Fällen den physiologischen Zuckergehalt des Harnes ganz gesunder Personen angibt, ist es nach der Ansicht des Verfassers nicht dem Arzte zu empfehlen. BANG und BOHMANSSON² haben ebenfalls die Unzuverlässigkeit dieser Probe gezeigt. In neuerer Zeit ist sie aber von GEELMUYDEN und, mit gewissen Abänderungen, von H. RUOSS empfohlen worden.

Die ALMÉNSche Wismutprobe, welche allgemein, aber weniger richtig, die NYLANDERSche Probe genannt wird, führt man mit der oben S. 166 angegebenen alkalischen Wismutlösung aus. Zu dieser Probe nimmt man 10 ccm Harn, setzt 1 ccm Wismutlösung zu und kocht 2—3 oder höchstens 5 Minuten. Bei Gegenwart von nicht sehr kleinen Zuckermengen wird der Harn dabei erst dunkler gelb oder gelbbraun. Dann wird er immer dunkler, trübt sich, wird schwarzbraun oder fast schwarz und undurchsichtig. Nach kürzerer oder längerer Zeit setzt er einen schwarzen Bodensatz ab, die obenstehende Flüssigkeit klärt sich allmählich, bleibt aber gelb oder gelbbraun gefärbt. Bei Gegenwart von nur sehr wenig Zucker wird die Harnprobe nicht schwarz oder schwarzbraun, sondern nur dunkler gefärbt, und bisweilen sieht man erst nach längerer Zeit am oberen Rande des Phosphatniederschlages einen dunklen oder schwarzen, feinen Saum (von Wismut?). Bei Gegenwart von viel Zucker kann man ohne Schaden eine größere Menge des Reagenzes zusetzen. In einem zuckerarmen Harn muß dagegen von der obigen Reagenzlösung auf je 10 ccm Harn nur 1 ccm zugesetzt werden.

¹ Über die Ausführung und Brauchbarkeit dieser Probe vgl. man E. PFLÜGER in seinem Arch. 105 u. 116; HAMMARSTEN ebenda 116 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 50. ² SCHÖNDORFF, PFLÜGERS Arch. 121; BOHMANSSON, Bioch. Zeitschr. 19; GEELMUYDEN, MALYS Jahresb. 45; RUOSS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 101.

Kleine Eiweißmengen können das Auftreten der Reaktion verzögern und die Empfindlichkeit der Probe herabsetzen. Größere Eiweißmengen können durch die Entstehung von Schwefelwismut eine Täuschung veranlassen, und das Eiweiß, wenn solches vorhanden ist, muß also immer vorerst entfernt werden. Die Angabe von BECHHOLD, daß Quecksilberverbindungen im Harn die Probe stören sollen, hat ZEIDLITZ bei richtiger Ausführung der Probe nicht bestätigen können, und zu demselben Resultate sind in neuerer Zeit REHFUSS und HAWK¹ ebenfalls gelangt. Diejenigen Fehlerquellen, welche bei der TROMMERSchen Probe durch die Gegenwart von Harnsäure und Kreatinin bedingt werden, fallen bei Anwendung dieser Probe weg. Die Wismutprobe ist außerdem leichter auszuführen und ist aus diesen Gründen dem Arzte zu empfehlen.

Das lästige Stoßen und Herausschleudern von Flüssigkeit vermeidet man leicht, wenn man, sobald die Probe ins Sieden gekommen ist, das Kochen oberhalb einer sehr kleinen Flamme fortsetzt und das schief gehaltene, nicht zu enge Reagenzglas leise schüttelt. Das von einigen Seiten empfohlene Erhitzen im Wasserbade längere Zeit, 15 Minuten oder mehr, ist entschieden zu verwerfen, weil die Empfindlichkeit der Probe dadurch so sehr gesteigert wird, daß sie schon einen physiologischen Zuckergehalt von 0,02% angibt.

Wenn der Gehalt des Harnes an Zucker nicht kleiner als 0,1% ist, erhält man regelmäßig eine unzweideutige Reaktion, wenn man die Probe erst 2 bis 3 Minuten kocht und dann 5 Minuten ruhig stehen läßt. Die Phosphatfällung ist dann schwarz oder fast schwarz. Zum Nachweis von kleineren Zuckermengen, bis zu 0,05%, muß man in der Regel etwas länger, gegen 5 Minuten, kochen.

Der Wert dieser Probe liegt darin, daß man mit ihr kleine Zuckermengen, bis zu 0,1% oder etwas darunter, nicht übersieht und daß man also, wenn die Reaktion negativ ausfällt, den Harn als in klinischem Sinne zuckerfrei betrachten kann. Dagegen hat auch diese Probe mit der TROMMERSchen Probe gemeinsam, daß sie eine Reduktionsprobe ist und daß sie folglich außer dem Zucker auch gewisse andere reduzierende Stoffe anzeigen kann. Solche Stoffe sind z. B. gewisse gepaarte Glukuronsäuren, welche im Harn erscheinen können. Nach dem Gebrauche von vielen Arzneimitteln, wie Rheum, Senna, Antipyrin, Salol, Terpentinöl u. a., hat man ebenfalls mit der Wismutprobe positive Ausschläge erhalten. Hieraus folgt, daß man, besonders wenn die Reduktion nicht sehr stark ist, mit dieser Probe nie ohne weiteres sich begnügen darf.

Nach BOHMANSSON und BANG soll aber diese Probe völlig zuverlässig werden, wenn man 20 ccm Harn mit 5 ccm 25%iger HCl versetzt, 2 g Blutkohle (einen gestrichenen Teelöffel) zuzügt, einige Male während 5 Minuten schüttelt und danach filtriert. Das Filtrat wird nach dem Neutralisieren mit Natronlauge zu der ALMÉNSchen Probe verwendet. Von der Tierkohle sollen die störenden, reduzierenden Substanzen, nicht aber der Zucker aufgenommen werden.

Bei quantitativen Zuckerbestimmungen soll nach ANDERSEN² dieses Verfahren nicht recht brauchbar sein, indem nach ihm ein Teil des Zuckers bei Anwendung von Salzsäure von der Blutkohle zurückgehalten wird. Man kann nach ihm die Farbstoffe und die störenden, reduzierenden Substanzen durch Ausfällung mit Merkurinitrat entfernen. Man kann aber noch einfacher 40 ccm Harn mit 10 ccm Essigsäure von 50% und 4 g Blutkohle versetzen, wie oben schütteln und filtrieren. Bei Gegenwart von Essigsäure soll nämlich kein Zucker von der Kohle aufgenommen werden, und da dieses einfache Verfahren für quantitative Bestimmungen brauchbar sein soll, dürfte man sich wohl desselben auch bei den qualitativen Zuckerproben bedienen können. Die Vorschläge, bei den Zucker-

¹ BECHHOLD, Zeitschr. f. physiol. Chem. 46; ZEIDLITZ, Upsala Läkaref. Förh. (N. F.) 11 (HAMMARSTEN - Festschr.); M. REHFUSS und P. HAWK, Journ. of biol. Chem. 7.

² BOHMANSSON und J. BANG, Bioch. Zeitschr. 19 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 63; ANDERSEN, Bioch. Zeitschr. 37.

proben Tierkohle zu verwenden, scheinen jedoch einer mehr eingehenden Prüfung bedürftig zu sein.

Die Gärungsprobe. Bei Anwendung dieser Probe kann man auf verschiedene Weise verfahren, je nachdem die Wismutprobe einen schwachen oder starken Ausschlag gegeben hat. War die Reduktion ziemlich stark, so kann man den Harn mit Hefe versetzen und aus der entwickelten Kohlensäure auf die Anwesenheit von Zucker schließen. In diesem Falle versetzt man den sauren, widrigenfalls mit ein wenig Weinsäure schwach angesäuerten Harn mit Preßhefe oder mit Hefe, welche vorher durch Dekantation mit Wasser gewaschen worden ist, und führt dann den mit Hefe versetzten Harn (etwa $\frac{1}{2}$ g Hefe auf je 10 ccm Harn) in eine SCHRÖTTERSche Gaseprovette oder in einen LOHNSTEINschen Saccharimeter (vgl. unten) über. In dem Maße wie die Gärung fortschreitet, sammelt sich Kohlensäure oben in der Röhre an, während eine entsprechende Menge Flüssigkeit verdrängt wird. Der Kontrolle halber muß man jedoch in diesem Falle zwei andere, ganz ähnliche Proben anordnen, die eine mit normalem Harn und Hefe, um die Größe der dabei regelmäßig stattfindenden Gasentwicklung kennen zu lernen, und die andere mit Zuckerlösung und Hefe, um die Wirksamkeit der Hefe zu konstatieren. Bei einer Temperatur von 34–36° C ist die Gärung nach VICTOROW¹ in 6 Stunden vollständig abgeschlossen.

Hat man dagegen mit der Wismutprobe nur eine schwache Reduktion erhalten, so kann man aus dem Ausbleiben einer Kohlensäureentwicklung, bzw. aus dem Auftreten einer sehr unbedeutenden Gasentwicklung keine ganz sicheren Schlüsse ziehen. Der Harn absorbiert nämlich bedeutende Mengen Kohlensäure, und bei Gegenwart von nur geringfügigen Mengen Zucker kann deshalb auch die Gärungsprobe in der oben angegebenen Form, wenigstens für den weniger Geübten, etwas unsicher ausfallen. Man kann für solche Fälle auf folgende Weise verfahren. Man versetzt den sauren, bzw. mit ein wenig Weinsäure angesäuerten Harn mit Hefe, deren Wirksamkeit man durch eine besondere Probe mit Zuckerlösung kontrolliert, und läßt ihn dann bei 34–36° C mindestens 6, aber noch sicherer 12 Stunden stehen. Nach dieser Zeit prüft man wiederum mit der Wismutprobe, und falls die Reaktion nun negativ ausfällt, ist die Gegenwart von Zucker mit Wahrscheinlichkeit, aber nicht ganz sicher, anzunehmen. Fällt die Reaktion dagegen fortwährend positiv aus, so ist damit — wenn die Hefe kräftig wirkend war — die Gegenwart von anderen reduzierenden, gärungsunfähigen Stoffen anzunehmen.

Bei Anstellung der Gärungsprobe hat man immer darauf zu achten, daß der Harn sowohl vor wie nach der Gärung sauer reagiert. Ist die Reaktion während der Gärung alkalisch geworden (alkalische Gärung), so ist der Versuch als mißlungen zu verwerfen. Die Gefäße soll man also genau reinigen und vor der Verwendung stark erhitzen. Der Sicherheit halber kann man auch den Harn vor der Gärung aufkochen².

Wenn man über ein vorzügliches Polariskop verfügt, darf man nie unterlassen, das Resultat der Gärung durch Bestimmung der Rotation vor und nach der Gärung zu kontrollieren. Auch die Phenylhydrazinprobe leistet in vielen, sonst zweifelhaften Fällen gute Dienste bei der Prüfung des Harnes auf Zucker.

Die Phenylhydrazinprobe kann man in folgender Weise ausführen. 20–25 ccm Harn werden in einem Reagenzrohr oder in einem mit Uhrglas zu bedeckenden Becherglase mit etwa 1 g salzsaurem Phenylhydrazin und 2 g Natriumazetat versetzt und, nach der Auflösung der Salze, im Wasserbade etwa $\frac{3}{4}$ Stunden erwärmt. Bei Gegenwart von Zucker entsteht schon während des

¹ PFLÜGERS Arch. 118. ² Über die Ausführung der Gärungsprobe und einige Fehlerquellen bei derselben vgl. man übrigens SALKOWSKI, Berl. klin. Wochenschr. 1905 (EWALD-Festnummer) und PFLÜGER in seinem Arch. 105 u. 111.

Erwärmens eine Fällung oder, bei Gegenwart von nur wenig Zucker, jedenfalls nach dem allmählichen Erkalten ein gelber, kristallinischer Niederschlag. Ist der Niederschlag sehr gering, kann man ihn vorteilhaft mittelst der Zentrifuge aufsammeln und mit Hilfe des Mikroskopes näher untersuchen. Man findet dann in dem Sedimente wenigstens einige Phenylglukosazonkristalle, während das Vorkommen von kleineren oder größeren gelben Plättchen oder stark lichtbrechenden, braunen Kügelchen für Zucker nicht beweisend ist. Bei größerem Zuckergehalt des Harnes erhält man natürlich reichlichere Mengen von den gelb gefärbten Nadeln des Phenylglukosazons, bzw. einen Brei von solchen.

Diese Reaktion ist meistens sehr verlässlich und man soll mit ihr noch einen Zuckergehalt von 0,03% nachweisen können (ROSENFELD, GEYER)¹. In zweifelhaften Fällen ist es indessen notwendig, die Natur des Niederschlages näher zu untersuchen. Zu dem Ende löst man eine größere Menge davon in heißem Alkohol, filtriert, setzt dem Filtrate Wasser zu und kocht den Alkohol weg. Noch besser ist es, nach NEUBERG, den Niederschlag in etwas Pyridin zu lösen und durch Zusatz eines weniger guten Lösungsmittels, wie Benzol, Ligroin oder Äther, in Kristallen wieder auszufällen. Erhält man nun die gelben Kristallnadeln von dem Schmelzpunkte 204 bis 205° C, so ist die Probe für die Gegenwart von Glukose entscheidend. Man darf jedoch nicht übersehen, daß die Fruktose dasselbe Osazon wie die Glukose gibt und daß also eine weitere Untersuchung in gewissen Fällen notwendig werden kann. Es ist auch nicht zu vergessen, daß die unreinen Phenylglukosazonkristalle einen viel niedrigeren Schmelzpunkt als die reinen haben.

Einfach, praktisch und zugleich von hinreichender Empfindlichkeit soll die folgende Modifikation der Phenylhydrazinprobe nach A. NEUMANN sein. 5 ccm Harn versetzt man mit 2 ccm einer mit Natriumazetat gesättigten Essigsäure von 30%, fügt 2 Tropfen reines Phenylhydrazin hinzu und kocht in dem Reagenzglas auf 3 ccm ein. Nach raschem Abkühlen erwärmt man noch einmal und läßt nun langsam erkalten. Nach 5–10 Minuten erhält man schön ausgebildete Kristalle, selbst bei Gegenwart von nur 0,02% Zucker. Nach der Erfahrung des Verf. gibt indessen diese Modifikation selbst bei Gegenwart von 0,1% Zucker in hochgestellten Harnen nicht immer eine sichere Reaktion. Ein anderes, ebenfalls einfaches Verfahren rührt von SALKOWSKI² her.

Über den Wert der Phenylhydrazinprobe ist übrigens ziemlich viel gestritten worden, und man hat gegen dieselbe namentlich die Einwendung gemacht, daß auch die Glukuronsäuren ähnliche Niederschläge geben könnten. Nach HIRSCHL ist eine Verwechslung mit Glukuronsäure nicht zu befürchten, wenn man nicht zu kurze Zeit (eine Stunde) im Wasserbade erwärmt. KISTERMANN findet indessen diese Vorschrift ungenügend, und nach ROOS gibt die Phenylhydrazinprobe im Menschenharn immer ein positives Resultat, was mit der Erfahrung von E. HOLMGREN³ und Verf. gut übereinstimmt. Man kann nämlich aus jedem, nicht zu verdünnten Menschenharn allerdings nur sehr kleine Mengen von Osazonkristallen erhalten, und beweisend für einen nicht physiologischen Zuckergehalt ist die Probe nur, wenn aus nur wenigen Kubikzentimetern (etwa 5–10 ccm) Harn eine ziemlich reichliche Kristallisation erhalten wird. Eine zu große Verschärfung der Empfindlichkeit ist nicht zu empfehlen.

Die Probe von RUBNER führt man in folgender Weise aus. Der Harn wird mit konzentrierter Bleizuckerlösung im Überschuß gefällt und das Filtrat vorsichtig mit nur so viel Ammoniak versetzt, daß ein flockiger Niederschlag entsteht. Darauf erhitzt man zum Sieden, wobei der Niederschlag bei Gegenwart von Zucker fleischfarben oder rosa wird.

Die Polarisationsprobe ist von hohem Werte, namentlich weil sie in vielen Fällen rasch den Unterschied zwischen Traubenzucker und anderen reduzierenden, bisweilen, wie die gepaarten Glukuronsäuren, linksdrehenden Substanzen gestattet. Bei Gegenwart von nur sehr wenig Zucker hängt jedoch der Wert dieser Untersuchungsmethode wesentlich von der Empfindlichkeit des Instrumentes und der Übung des Beobachters ab. Da infolge des regelmäßigen Vorkommens von linksdrehenden Substanzen ein Harn, welcher die Rotation Null zeigt oder sogar schwach linksdrehend

¹ ROSENFELD, Deutsch. med. Wochenschr. 1888; GEYER, zit. nach ROOS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 15. ² NEUMANN, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, Supplbd.; vgl. auch MARGULIES, Berl. klin. Wochenschr. 1900; SALKOWSKI, Arbeiten aus dem pathol. Inst. Berlin 1906. Sep. ³ HIRSCHL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 14; KISTERMANN, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 50; ROOS l. c.; HOLMGREN, MALYS Jahresb. 27.

ist, 0,2% Glukose oder sogar noch mehr enthalten kann, muß die Probe, wenn es um den Nachweis von sehr kleinen Zuckermengen sich handelt, mit der Gärungsprobe kombiniert werden. Nur wenn man über ein vorzügliches Instrument verfügt, kann man in solchen Fällen den Zucker nachweisen. Für den Arzt ist also diese Methode bei Gegenwart von nur sehr wenig Zucker nicht recht brauchbar. Will man den Harn durch Fällung mit Bleizucker klären und teilweise entfärben, so muß dies bei durch Essigsäurezusatz deutlich saurer Reaktion geschehen ¹.

Behufs Isolierung des Zuckers und der Kohlehydrate des Harnes überhaupt kann man die Benzoessäureester derselben nach BAUMANN darstellen. Man macht den Harn mit Natronlauge alkalisch, um die Erdphosphate auszufällen, versetzt das Filtrat auf je 100 ccm mit 10 ccm Benzoylchlorid und 120 ccm Natronlauge von 10% (REINBOLD)² und schüttelt, bis der Geruch nach Benzoylchlorid verschwunden ist. Nach hinreichend langem Stehen sammelt man die Ester, zerreibt sie fein, verseift sie mit einer alkoholischen Natriumäthylatlösung in der Kälte nach der Vorschrift von BAISCH³ und verfährt zur Trennung der verschiedenen Kohlehydrate nach den von ihm gegebenen Angaben.

Zur Isolierung kleiner Mengen Zuckers aus dem Harn fällt man erst mit Bleizucker, filtriert und fällt mit ammoniakalischem Bleiessig. Durch Zersetzung mit Schwefelwasserstoff kann man den Zucker in wässriger Lösung erhalten und weiter nachweisen. Für den Nachweis und die Bestimmung sehr kleiner Zuckermengen hat SCHÖNDORFF⁴ ein auf dem Prinzipie von PATEIN und DUFFAU gegründetes Verfahren — Ausfällung der Stickstoffsubstanzen durch Merkurinitrat — ausgearbeitet.

Außer den in dem Vorigen beschriebenen gibt es eine große, mit jedem Jahre wachsende Anzahl von neuen Zuckerproben oder Modifikationen von älteren, auf die indessen hier nicht eingegangen werden kann.

Für den Arzt, welcher selbstverständlich besonders einfache und rasch auszuführende Proben wünscht, dürfte zum Nachweis von Zucker im Harn in erster Linie die Wismutprobe zu empfehlen sein. Wenn diese Probe negativ ausfällt, kann der Harn als in klinischem Sinne zuckerfrei betrachtet werden. Bei positivem Ausfall muß die Gegenwart von Zucker durch andere Proben, besonders durch die Gärungsprobe, kontrolliert werden.

Quantitative Bestimmung des Zuckers im Harn. Eine solche Bestimmung kann durch Titration, durch Vergärung des Zuckers, durch Polarisation und auch in anderer Weise geschehen.

Die Titrationsmethoden basieren auf der Eigenschaft des Zuckers Metalloxyde in alkalischer Flüssigkeit zu reduzieren. Da aber die Titrationsflüssigkeiten — Kupferoxydlösung in den Methoden von FEHLING-SOXHLET, PAVY, BANG, BERTRAND und Quecksilberzyanidlösung in dem Verfahren von KNAPP — auch von anderen Harnbestandteilen reduziert werden, geben diese Reduktionsmethoden immer etwas zu hohe Werte. Bei größerem Zuckergehalte, wie im typischen, diabetischen Harn, welcher regelmäßig einen geringen Prozentgehalt an normalen, reduzierenden Bestandteilen hat, ist dies nun zwar ohne wesentlichen Belang; bei geringem Zuckergehalte eines im übrigen normalen Harnes kann der Fehler dagegen, da die Reduktionsfähigkeit des normalen Harnes reichlich 5‰ Traubenzucker entsprechen kann (vgl. S. 593), bedeutend werden. In solchen Fällen muß die Titrierung in später anzugebender Weise mit der Gärungsmethode kombiniert werden.

Unter den Titrationsmethoden mit Kupfersalzlösung werden hier nur die Methoden von BERTRAND und BANG ausführlicher beschrieben, während bezüglich der Titration mit FEHLINGS Lösung nach SOXHLET⁵ und der Titration nach PAVY und KUMAGAWA-SUTO⁶ auf die Originalarbeiten und das Handbuch von HOPPE-SEYLER-THIERFELDER, 9. Aufl., 1924, hingewiesen wird.

Die Methode von G. BERTRAND⁷ besteht darin, daß die Zuckerlösung (der Zuckerharn) mit überschüssiger FEHLINGScher Lösung gekocht wird. Das Kupferoxydul wird in einer Lösung von Ferrisulfat in Schwefelsäure gelöst und

¹ Vgl. H. GROSSMANN, *Bioch. Zeitschr.* 1. ² PFLÜGERS *Arch.* 91. ³ *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 19. ⁴ PFLÜGERS *Arch.* 121, wo auch die Arbeiten von PATEIN und DUFFAU zitiert sind. ⁵ *Journ. f. prakt. Chem. (N. F.)* 21. ⁶ PAVY, *The Physiology of the Carbohydrates*, London 1894; KUMAGAWA und SUTO, *SALKOWSKI-Festschrift* 1904; SAHLI, *Deutsch. med. Wochenschr.* 1905. ⁷ *Bulletin de la Soc. chim.* (3) 35, 1906.

das dabei gebildete Ferrosulfat wird mit Kaliumpermanganatlösung titrimetrisch bestimmt. Die Reaktionsgleichungen sind folgende: a) $\text{Cu}_2\text{O} + \text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 + \text{H}_2\text{SO}_4 = 2\text{CuSO}_4 + 2\text{FeSO}_4 + \text{H}_2\text{O}$ und b) $10\text{FeSO}_4 + 2\text{KMnO}_4 + 8\text{H}_2\text{SO}_4 = 5\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 + 2\text{MnSO}_4 + \text{K}_2\text{SO}_4 + 8\text{H}_2\text{O}$. 2Cu sind also äquivalent mit 2Fe, und da diese mit 1 Mol. Oxalsäure äquivalent sind, kann aus der Menge der auf Oxalsäure eingestellten Kaliumpermanganatlösung die Menge des als Oxydul ausgeschiedenen Kupfers leicht berechnet werden. Die entsprechende Menge Zucker findet man in einer besonderen Tabelle.

Zu der Titrierung sind erforderlich: 1. eine Kupferlösung, die in 1 Liter 40 g Kupfersulfat ($\text{CuSO}_4 + 5\text{H}_2\text{O}$) enthält, 2. eine Seignettesalzlösung mit 200 g von solchem Salz und 100 g Natron in 1 Liter, 3. eine Lösung, die 50 g Ferrisulfat und 200 ccm konz. Schwefelsäure auf 1 Liter enthält, und 4. eine Kaliumpermanganatlösung, von der 1 ccm 10,08 mg Cu entspricht.

Die Permanganatlösung wird auf Ammoniumoxalat eingestellt. 0,250 g Ammoniumoxalat werden in einem Becherglas in 100 ccm Wasser mit 2 ccm konz. Schwefelsäure gelöst und auf 60° C erwärmt. Darauf titriert man mit der Kaliumpermanganatlösung bis zu bleibender schwacher Rotfärbung. Wenn der Titer richtig ist, sollen hierzu 22 ccm der Permanganatlösung erforderlich sein, und 1 ccm dieser Lösung entspricht nun 10,08 mg Cu.

Ausführung der Titrierung. Von dem Harne, welcher frei von Eiweiß sein soll, werden 20 ccm, die höchstens 100 mg Zucker enthalten dürfen, in einen Kolben von 125—150 ccm Inhalt gegossen, mit 20 ccm der Kupferlösung und 20 ccm der Seignettesalzlösung versetzt, zum Sieden auf dem Drahtnetze erhitzt und 3 Minuten nicht zu stark gekocht. Nach dem Abkühlen filtriert man durch ein Asbestfilter unter Beachtung, daß sowohl jetzt wie bei dem folgenden Auswaschen der Fällung im Kolben mit lauwarmem Wasser so wenig wie möglich von dem Niederschlag auf das Filter kommt. Zu der Kupferoxydulfällung im Kolben setzt man dann allmählich unter Erwärmen 20 ccm der Ferrisulfatlösung, wobei man eine grüne Lösung erhält, die man auf das Asbestfilter gießt, um die geringe darauf zurückgebliebene Oxydulmenge zu lösen. Nach dem Absaugen und raschen Nachwaschen des Kolbens und des Filters wird im Filtrate auf Ferrosulfat mit der Permanganatlösung titriert. Je 1 ccm der Lösung entspricht 10,08 mg Cu, und die entsprechenden Zuckermengen findet man in der nachstehenden Tabelle.

Glukose	Cu	Glukose	Cu	Glukose	Cu	Glukose	Cu
mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg
10	20,4	33	64,4	56	105,8	79	144,5
11	22,4	34	66,5	57	107,6	80	146,1
12	24,3	35	68,3	58	109,3	81	147,7
13	26,3	36	70,1	59	111,1	82	149,3
14	28,3	37	72,0	60	112,8	83	150,9
15	30,2	38	73,8	61	114,5	84	152,5
16	32,2	39	75,7	62	116,2	85	154,0
17	34,2	40	77,5	63	117,9	86	155,6
18	36,2	41	79,3	64	119,7	87	157,2
19	38,1	42	81,1	65	121,3	88	158,8
20	40,1	43	82,9	66	123,0	89	160,4
21	42,0	44	84,7	67	124,7	90	162,0
22	43,9	45	86,4	68	126,4	91	163,6
23	45,8	46	88,2	69	128,1	92	165,2
24	47,7	47	90,0	70	129,8	93	166,7
25	49,6	48	91,8	71	131,4	94	168,3
26	51,5	49	93,6	72	133,1	95	169,8
27	53,4	50	95,4	73	134,7	96	171,4
28	55,3	51	97,1	74	136,3	97	173,1
29	57,2	52	98,9	75	137,9	98	174,6
30	59,1	53	100,6	76	139,6	99	176,2
31	60,9	54	102,3	77	141,2	100	177,8
32	62,8	55	104,1	78	142,8		

Die Methode ist sehr gut; man muß aber nach dem Zusatze der Ferrisalzlösung rasch arbeiten, denn das Ferrosulfat wird an der Luft rasch oxydiert. Das Kochen

bietet auch eine gewisse Schwierigkeit dar, indem man bei zu starkem Kochen etwas zu hohe Werte bekommt und umgekehrt.

Die Methode von J. BANG¹ besteht darin, daß man das gebildete Kupferoxydul durch eine größere Menge Kaliumchlorid in Lösung hält und die Menge des Oxyduls durch Titration mit einer $\frac{n}{25}$ -Jodlösung nach dem Schema $\text{CuCl} + \text{KCl} + \text{J} = \text{CuCl}_2 + \text{KJ}$ bestimmt. Außer der Jodlösung ist eine alkalische Kupfersalzlösung, die KCl enthält, erforderlich.

Die Kupferlösung enthält 2,65 g Kupfersulfat ($\text{CuSO}_4 + 5\text{H}_2\text{O}$) und 100 g KHCO_3 . Diese Salze werden zuerst in einem 2-Literkolben mit Hilfe von 1 Liter Wasser gelöst. Dann kommen 60 g K_2CO_3 und 450 g KCl hinzu, und nach Auflösung der Salze füllt man mit Wasser bis zur Marke.

Ausführung der Titrierung. Man bringt 55 ccm der alkalischen Kupfersalz-Kaliumchloridlösung in einen 100 ccm Jenaerkolben mit abgesprengtem Rande, damit ein etwa 5 cm langer Gummischlauch über denselben gezogen werden kann, setzt dann 2 ccm Harn, der nicht über 1% Zucker enthalten darf, hinzu und erwärmt über dem Drahtnetz bis zum Sieden. Hierzu sollen etwa 3 $\frac{1}{2}$ Minuten nötig sein. Sobald die Flüssigkeit beinahe 3 Minuten gekocht hat, greift man mit einer eigens dazu konstruierten Klemmzange über den Kolbenhals und den Gummischlauch, kneift nach genau 3 Minuten zu und kühlt sofort unter dem Wasserhahn ab. Statt der Klemmzange kann man ein BUNSENVENTIL verwenden. Nach der Abkühlung des Kolbens wird der Gummischlauch entfernt, 8–10 Tropfen Stärkelösung und dann von der $\frac{n}{25}$ -Jodlösung so viel zugesetzt bis die Farbe in tief Ultramarinblau umschlägt.

Ein Schütteln der Flüssigkeit darf nicht stattfinden, sondern nur ein leises Umrühren. Zur Berechnung der Zuckermenge bedient man sich folgender Tabelle:

mg Zucker	ccm $\frac{n}{25}$ -Jodlösung	mg Zucker	ccm $\frac{n}{25}$ -Jodlösung
1	0,73	6	4,15
2	1,45	7	4,85
3	2,20	8	5,50
4	2,95	9	6,20
5	3,65	10	6,93

Ein dunkelgefärbter Harn muß unbedingt entfärbt werden; und da man nach diesem Verfahren selbst minimale Zuckermengen ebenso genau, ja sogar noch genauer wie größere bestimmen können soll, ist es geboten, den diabetischen Harn immer vorher mit 10 Volumina Wasser zu verdünnen.

Zur genauen Bestimmung des Zuckers eignet sich übrigens besonders das gewichtsanalytische Verfahren von ALLIHN, namentlich in der von PFLÜGER² angegebenen Modifikation.

Die Titrierung nach KNAPP beruht darauf, daß Quecksilberzyanid in alkalischer Lösung von dem Traubenzucker zu metallischem Quecksilber reduziert wird. Die Titrierflüssigkeit soll im Liter 10 g chemisch reines, trockenes Quecksilberzyanid und 100 ccm Natronlauge von dem spez. Gewicht 1,145 enthalten. Von dieser Lösung sollen, wenn man die Titrierung in der unten anzugebenden Weise ausführt (nach WORM-MÜLLER und OTTO), 20 ccm gerade 0,050 g Traubenzucker entsprechen. Verfährt man in anderer Weise, so ist der Wirkungswert der Lösung ein anderer.

Bei dieser Titrierung soll der Zuckergehalt des Harnes nicht höher als zwischen $\frac{1}{2}$ und 1% liegen, und man hat also, wenn nötig, durch einen Vorversuch den erforderlichen Verdünnungsgrad festzustellen. Etwa vorhandenes Eiweiß muß man vorerst durch Koagulation unter Essigsäurezusatz entfernen. Zur Feststellung der Endreaktion wird in der unten anzuführenden Weise auf überschüssiges Quecksilber mit Schwefelwasserstoff geprüft.

Zur Ausführung der Titrierung läßt man in eine Kochflasche 20 ccm der KNAPPschen Flüssigkeit einfließen und verdünnt darauf mit 80 ccm Wasser oder, wenn man Ursache hat, weniger als 0,5% Zucker im Harn zu vermuten, mit nur 40–60 ccm. Darauf erhitzt man zum Sieden und läßt dann zu der heißen Lösung den verdünnten Harn allmählich zufließen, anfangs von 2 zu 2, nachher von 1 zu 1, von 0,5 zu 0,5, von 0,2 zu 0,2 und zuletzt

¹ Lehrbuch der Harnanalyse, Wiesbaden 1918. ² PFLÜGERS Arch. 66.

von 0,1 zu 0,1 ccm. Nach jedem Zusatze läßt man wieder $\frac{1}{2}$ Minute kochen. Wenn man der Endreaktion sich nähert, so fängt die Flüssigkeit an, sich zu klären, und das Quecksilber scheidet sich mit den Phosphaten ab. Die Endreaktion führt man in der Weise aus, daß man mit einem Kapillarröhrchen einen Tropfen der obersten Flüssigkeitsschicht aufsaugt und dann durch Aufblasen auf rein weißes, schwedisches Filtrierpapier fallen läßt. Den feuchten Flecken hält man darauf erst über eine Flasche mit rauchender Salzsäure und dann über eine andere mit starkem Schwefelwasserstoffwasser. Bei Gegenwart von nur minimalen Mengen Quecksilbersalz in der Flüssigkeit wird der Flecken gelblich, was am sichersten zu sehen ist, wenn man ihn mit einem zweiten Flecken vergleicht, welcher dem Schwefelwasserstoff nicht ausgesetzt gewesen ist. Die Endreaktion wird noch stärker, wenn man einen kleinen Teil der Flüssigkeit abfiltriert, mit Essigsäure ansäuert und mit Schwefelwasserstoff prüft (OTTO)¹. Da die zugesetzte Harnmenge 0,050 g Zucker enthielt, ist die Berechnung des Prozentgehaltes an Zucker unter Berücksichtigung des Verdünnungsgrades ohne weiteres leicht verständlich.

Diese Titrierung kann sowohl bei Tageslicht wie bei künstlicher Beleuchtung ausgeführt werden. Sie ist brauchbar selbst wenn der Zuckergehalt des Harnes sehr klein und der Gehalt an übrigen Harnbestandteilen normal ist. Sie ist leicht auszuführen, und die Titrierflüssigkeit soll ohne Zersetzung lange Zeit aufbewahrt werden können. Die Ansichten der verschiedenen Forscher über den Wert dieser Titriermethode sind trotzdem etwas streitig.

Bestimmung der Zuckermenge durch Gärung. Diese Bestimmung kann auf verschiedene Weise geschehen; in einfacher und zugleich in einer für den Arzt hinreichend genauen Weise kann man sie nach der Methode von ROBERTS ausführen. Diese Methode besteht darin, daß man das spez. Gewicht vor und nach der Gärung bestimmt. Bei der Gärung entstehen aus dem Zucker als Hauptprodukte Kohlensäure und Alkohol, und teils durch das Verschwinden des Zuckers, teils durch die Entstehung des Alkohols fällt das spez. Gewicht. ROBERTS hat nun gefunden, was später mehrere andere Forscher bestätigt haben (WORM-MÜLLER u. a.), daß ein Herabsinken des spez. Gewichtes um 0,001 einem Zuckergehalte von 0,230% entspricht. Hatte also beispielsweise ein Harn vor der Gärung das spez. Gewicht 1,030 und nach derselben 1,008, so war also der Zuckergehalt $22 \times 0,230 = 5,06\%$.

Bei der Ausführung dieser Probe muß das spez. Gewicht bei derselben Temperatur des Harnes vor und nach der Gärung bestimmt werden. Der Harn muß schwach sauer sein und wird deshalb nötigenfalls mit etwas Weinsäure schwach angesäuert. Die Wirksamkeit der Hefe muß, wenn nötig, durch eine besondere Probe kontrolliert werden. In einen Kolben, welcher zur Hälfte von dem Harn gefüllt wird, gießt man etwa 200 ccm Harn, setzt etwa 10 g (in einer Portion des Harnes fein zerteilte) Preßhefe zu, durchmischt das Ganze, verschließt den Kolben durch einen mit einem fein ausgezogenen, offenen Glasrohre versehenen Stopfen und läßt die Probe bei Zimmertemperatur oder noch besser bei 20–30 à 36° C stehen. Je nach der Temperatur ist die Gärung in 10–24 Stunden beendet, wovon man sich übrigens durch die Wismutprobe überzeugen muß. Nach beendeter Gärung filtriert man durch ein trockenes Filtrum, bringt das Filtrat auf die erwünschte Temperatur und bestimmt das spez. Gewicht von neuem.

Wenn man das spez. Gewicht mit einem guten, mit Thermometer und Steigrohr versehenen Pyknometer bestimmt, soll diese Methode, wenn der Gehalt an Zucker nicht weniger als 0,4–0,5% beträgt, nach WORM-MÜLLER ganz exakt sein, was dagegen von BUDDE² bestritten wird. Für den Arzt ist aber die Methode in dieser Form nicht recht brauchbar. Bestimmt man dagegen das spez. Gewicht mit einem empfindlichen Aräometer, welches die Dichte bis auf die vierte Dezimalstelle abzulesen gestattet, so erhält man zwar, wegen der prinzipiellen Fehler der Methode (BUDDE), nicht ganz exakte Werte; aber die Fehler sind regelmäßig so klein, daß die Methode praktisch brauchbar wird.

Wenn der Gehalt des Harnes an Zucker kleiner als 0,5% ist, so kann man jedoch diese Methode nicht gebrauchen. Bei einem so niedrigen Zuckergehalte geben übrigens, wie oben hervorgehoben wurde, die Titrationsmethoden leicht fehlerhafte Resultate infolge der Reduktionsfähigkeit des normalen Harnes. Um den wahren Zuckergehalt des Harnes kennen zu lernen, ist es deshalb bei niedrigem Zuckergehalt not-

¹ Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 26. ² ROBERTS, The Lancet 1862; WORM-MÜLLER, PFLÜGERS Arch. 33 u. 37; BUDDE ebenda 40 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 13; vgl. auch LOHNSTEIN, PFLÜGERS Arch. 62.

wendig, die Reduktionsfähigkeit des Harnes vor und nach der Vergärung mit Hefe durch Titration zu bestimmen. Die bei zwei solchen Titrierungen gefundene Differenz, als Zucker berechnet, gibt den wahren Zuckergehalt an.

Die Bestimmung des Zuckers durch Gärung kann auch so ausgeführt werden, daß man entweder die Kohlensäure als Gewichtsverlust bestimmt oder auch das Volumen oder den Druck der letzteren mißt. Zu dem letztgenannten Zwecke sind besonders von LOHNSTEIN¹ „Gärungssaccharometer“ konstruiert worden, unter denen besonders ein „Präzisions-Gärungssaccharometer“ empfohlen worden ist. Auf dem Prinzipie LOHNSTEINS basiert auch ein von WAGNER² konstruierter „Gärungs-Saccharo-Manometer“, welcher gewisse Vorzüge vor dem LOHNSTEINSCHEN Apparate hat.

Bestimmung der Zuckermenge durch Polarisation. Diese Methode setzt voraus, daß der Harn klar, nicht zu stark gefärbt ist und vor allem neben der Glukose keine anderen, optisch wirkenden Substanzen enthält. Der Harn kann nämlich mehrere linksdrehende Substanzen, wie Eiweiß, β -Oxybuttersäure, gepaarte Glukuronsäuren, den sog. LEOSCHEN Zucker und in seltenen Fällen Zystin, welche alle gärungsunfähig sind, enthalten. Das Eiweiß entfernt man durch Koagulation und die übrigen entdeckt man mit dem Polariskope, evtl. nach beendeter Gärung. Die gärungsfähige Fruktose wird in besonderer Weise nachgewiesen (vgl. unten), und der rechtsdrehende Milchzucker unterscheidet sich von der Glukose durch Mangel an Gärfähigkeit. Bei Anwendung von einem sehr vorzüglichen Instrumente und bei genügender Übung können mit dieser Methode sehr genaue Resultate erhalten werden. Der Wert dieser Methode liegt in praktischer Hinsicht wesentlich in der Schnelligkeit, mit welcher die Bestimmung ausgeführt werden kann. Bei Anwendung der für klinische Zwecke bestimmten Apparate ist aber die Genauigkeit nicht so groß wie bei der ohne kostspielige Apparate leicht ausführbaren Gärungsprobe. Unter solchen Umständen und da die Bestimmung durch Polarisation bei Gegenwart von nur wenig Zucker mit Vorteil nur von besonders geschulten Chemikern ausgeführt werden kann, dürfte bezüglich dieser Methode und der zu ihrer Anwendung erforderlichen Apparate auf ausführlichere Handbücher verwiesen werden können.

Kolorimetrische Methoden zur Bestimmung der Glukosemenge im Harn sind von BENEDICT und OSTERBERG (Journ. of biol. Chem. 34 u. 38) und von FOLIN und BERGLUND (ebenda 51) u. a. angegeben worden.

Fruktose (Lävulose). Linksdrehende, zuckerhaltige Harn sind von mehreren Forschern beobachtet worden, ohne daß man in früherer Zeit über die Natur des hierbei auftretenden Zuckers ganz im klaren war. In den letzten Jahren hat man indessen mehrere Fälle von „Lävulosurie“ beschrieben, und man hat ferner gefunden, daß Fruktose auch in Fällen von Diabetes im Harn neben der Glukose vorkommen kann.

Zum Nachweis der Fruktose diene folgendes. Der Harn ist linksdrehend und die linksdrehende Substanz vergärt mit Hefe. Der Harn gibt die gewöhnlichen Reduktionsproben und das gewöhnliche Phenylglukosazon. Er gibt mit Methylphenylhydrazin das charakteristische Fruktosemethylphenylsazon und er gibt auch die jedoch nicht ganz charakteristische SELIWANOFFSche Reaktion beim Erhitzen nach Zusatz von dem gleichen Volumen Salzsäure von 25% und ein wenig Resorzin (vgl. S. 168). Hierbei ist zu beachten, daß man nur rasch aufkocht und nicht weiter erhitzt, weil sonst auch andere Kohlehydrate die Reaktion geben können. Bei Gegenwart von Fruktose tritt Rotfärbung auf; man kühlt dann rasch ab, macht mit Soda in Substanz alkalisch und schüttelt mit Amylalkohol (ROSIN) oder mit Essigäther (BORCHARDT) aus. Der Amylalkohol nimmt einen roten Farbstoff auf, welcher einen Streifen im Spektrum zwischen E und b, bei stärkerer Konzentration auch einen Streifen in Blau bei F gibt. Der Essigäther wird bei Gegenwart von Fruktose gelb, und dieses Verfahren soll nach BORCHARDT zuverlässiger als dasjenige von ROSIN, welches an gewissen Fehlerquellen leidet, sein. Gleichzeitige Gegenwart von Nitrit und Indikan stört die Probe, und in ersterem Falle entfernt man vorerst die salpetrige Säure durch kurzdauerndes Kochen des mit Essigsäure angesäuerten oder mit

¹ Berl. klin. Wochenschr. 35 und Allg. med. Zentral-Ztg. 1899; F. GOLDMANN, Chem. Zentralbl. 1907, I, S. 1149. ² Münch. med. Wochenschr. 1905.

Salzsäure vermischten Harnes. Ein Mittel, andere die Reaktion störende Farbstoffe zu entfernen, ist nach MALFATTI Oxydation des Harnes mit ein wenig Salzsäure und Kaliumpermanganat. Von JOLLES¹ ist ein Verfahren zum Nachweis von Fruktose neben Glukose mittelst Diphenylaminlösung angegeben worden. Bei gleichzeitiger Gegenwart von Glukose und Fruktose geben Titrierung und Gärung höhere Werte als die Polarisationsprobe.

Maltose soll nach LÉPINE und BOULUD bisweilen im Harn vorkommen. Nach GEELMUYDEN², welcher früher derselben Ansicht war, kommt jedoch Maltose im Harn nicht vor.

Laiose hat HUPPERT eine von LEO³ in diabetischen Harnen in einigen Fällen gefundene Substanz genannt, die LEO als einen Zucker betrachtet. Die Substanz ist linksdrehend, amorph und schmeckt nicht süß, sondern scharf und salzartig; sie wirkt reduzierend auf Metalloxyde, gärt nicht und gibt mit Phenylhydrazin ein nicht kristallisierendes, gelbbraunes Öl. Die Natur dieser Substanz ist unbekannt.

Milchzucker. Das Auftreten von Milchzucker im Harn bei Wöchnerinnen ist zuerst durch die Untersuchungen von DE SINETY und F. HOFMEISTER bekannt und dann von anderen Forschern bestätigt worden. Nach dem Genusse von größeren Mengen Milchzucker kann, wie man angegeben hat, derselbe zum Teil in den Harn übergehen. LANGSTEIN und STEINITZ haben auch den Übergang von Milchzucker wie von Galaktose⁴ in den Harn von magendarmkranken Säuglingen beobachtet. Den Übergang von Milchzucker in den Harn nennt man „Laktosurie“.

Der sichere Nachweis des Milchzuckers im Harn ist schwierig, indem nämlich dieser Zucker wie die Glukose rechtsdrehend ist und die gewöhnlichen Reduktionsproben gibt. Enthält der Harn einen rechtsdrehenden, die Wismutlösung reduzierenden, nicht gärenden Zucker, so ist dieser sehr wahrscheinlich Milchzucker. Hierbei ist zu beachten, daß die Gärungsprobe auf Milchzucker nach der Erfahrung von LUSK und VOIT⁵ am sichersten mit rein gezüchteter Hefe (*Saccharomyces apiculatus*) ausgeführt wird. Von dem letztgenannten Hefepilze wird nämlich nur die Glukose, nicht aber der Milchzucker zersetzt. Führt man die Zuckerprobe von RUBNER nach VOIT in der Weise aus, daß man nicht zum Sieden, sondern nur bis zu 80° C erhitzt, so wird die Farbe bei Gegenwart von Milchzucker nicht rot, sondern nur gelb bis braun. Ganz gesichert wird jedoch der Nachweis des Milchzuckers erst durch Isolierung desselben aus dem Harn. Dies geschieht nach einem von F. HOFMEISTER angegebenen Verfahren, bezüglich welches auf die Originalarbeit⁴ hingewiesen wird.

R. BAUER⁶ weist sowohl Galaktose wie Milchzucker im Harn nach durch Oxydation mit konzentrierter Salpetersäure, wobei Schleimsäure entsteht.

Die Reaktion von CAMMIDGE, welche in erster Linie zur Diagnose von Pankreaskrankheiten empfohlen worden ist, besteht darin, daß gewisse Harnen keine Phenylhydrazinreaktion direkt, sondern erst nach dem Sieden mit einer Säure geben. Die Ursache dieses Verhaltens war lange nicht bekannt, und man hatte die Reaktion teils von Rohrzucker, teils von Pentosen oder Glukuronsäuren und teils von Gemengen herleiten wollen. Nach PEKELHARING und v. HOOGENHUYZE⁷ rührt sie von Harndextrin her.

Pentosen. SALKOWSKI und JASTROWITZ⁸ haben zuerst in dem Harn eines Morphinisten eine Zuckerart gefunden, die eine Pentose war und ein Osazon mit dem Schmelzpunkte 159° C lieferte. Seitdem sind mehrere andere Fälle von Pentosurie bekannt geworden; die Harnpentose kann aber offenbar verschiedener Art sein. NEUBERG und auch H. ARON haben im Harn d,l-Arabinose, LUZZATTO und KLERCKER l-Arabinose gefunden, und es sind auch Fälle von Pentosurie bekannt, in welchen es wahrscheinlich um eine Xyloketose sich

¹ ROSIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 38; BORCHARDT ebenda 55 u. 60; MALFATTI ebenda 58; JOLLES und J. MAUTHNER, Chem. Zentralbl. 1910, I, S. 483. ² LÉPINE und BOULUD, Compt. Rend. 132; GEELMUYDEN, Zeitschr. f. klin. Med. 70. ³ VIRCHOWS Arch. 107. ⁴ HOFMEISTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1 (Literaturangaben). Vgl. ferner LEMAIRE ebenda 21; LANGSTEIN und STEINITZ, HOFMEISTERS Beiträge 7. ⁵ CARL VOIT, Über die Glykogenbildung nach Aufnahme verschiedener Zuckerarten, Zeitschr. f. Biol. 28. ⁶ Zeitschr. f. physiol. Chem. 51. ⁷ Ebenda 91. ⁸ Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1892 und SALKOWSKI, Berl. klin. Wochenschr. 1895.

gehandelt hat (LEVENE und LA FORGE, E. ZERNER und R. WALTUCH, A. HILLER)¹. Das Auftreten von Pentosen im Harn nach dem Genusse von Früchten und Fruchtsäften ist wiederholt von BLUMENTHAL und auch von v. JAKSCH² beobachtet worden.

Ein pentosehaltiger Harn wirkt reduzierend auf sowohl die Wismut- wie die Kupferlösung, wenn auch im letzteren Falle die Reduktion nicht so rasch, sondern mehr zögernd auftritt. Wenn nur Pentose vorhanden ist, gärt der Harn nicht; bei gleichzeitiger Gegenwart von Glukose können dagegen kleine Pentosemengen auch vergären. Zum Nachweis der Pentosen dient das Osazon, welches, wie man es aus dem Harn erhält, gewöhnlich bei 156—160° C schmilzt, und ferner die Phlorogluzin- bzw. Orzin-Probe (vgl. S. 161 u. 162). Von diesen beiden ist die letztere unbedingt vorzuziehen, namentlich weil sie sicherer eine Verwechslung mit gepaarten Glukuronsäuren ausschließt.

Man kann die Orzinprobe in folgender Weise ausführen. 5 ccm Harn mischt man mit reichlich dem gleichen Volumen Salzsäure vom spez. Gewicht 1,19, setzt eine kleine Messerspitze Orzin hinzu und erhitzt zum Sieden. Sobald eine grünliche Trübung auftritt, kühlt man zur Lauwärme ab und schüttelt leise mit Amylalkohol. Die amyalkoholische Lösung wird zur spektroskopischen Untersuchung verwendet. Die Ausscheidung eines blaugrünen Farbstoffes kann übrigens schon fast an und für sich beweisend sein.

BIAL³ verwendet als Reagens eine Salzsäure von 30%, welche in 500 ccm 1 g Orzin und 25 Tropfen Liquor ferri sesquichlorati enthält. 4—5 ccm des Reagenzes werden zum Sieden erhitzt und darauf setzt man zu der heißen, jedoch nicht siedenden Flüssigkeit einige Tropfen, höchstens 1 ccm, des Harnes hinzu. Bei Gegenwart von Pentose wird die Flüssigkeit schön grün. Normaler oder diabetischer Harn gibt diese Reaktion nicht, ebensowenig Harn mit gepaarten Glukuronsäuren. Über die Brauchbarkeit des BIALSchen Reagenzes ist man jedoch nicht einig. Die Empfindlichkeit ist fast zu groß und die Gefahr einer Verwechslung mit anderen Kohlehydraten ist nicht ganz ausgeschlossen. Hinsichtlich der zahlreichen Modifikationen der Orzinprobe vgl. man Kapitel 3, S. 162. Dasselbe gilt auch bezüglich der quantitativen Bestimmung der Pentosen. Als eine besonders zuverlässige Probe betrachtet JOLLES⁴ die Darstellung des Osazons, die Destillation der Fällung mit Salzsäure und Prüfung des Destillates mit dem BIALSchen Reagenze.

F. ROSENBERGER⁵ glaubt in einem Falle von Diabetes Heptose in dem Harn nachgewiesen zu haben. Sowohl nach ihm wie nach GEELMUYDEN⁶ sollen wahrscheinlich verschiedene, noch nicht näher bekannte Zuckerarten in dem Harn von Diabetikern vorkommen können.

Gepaarte Glukuronsäuren. Einige gepaarte Glukuronsäuren, wie die Menthol- und Terpentinglukuronsäure, können im Harn spontan sich zersetzen, in welchem Falle eine Verwechslung mit Pentose leicht geschehen kann. Der Harn soll deshalb auch immer möglichst frisch untersucht werden.

Eine Verwechslung derjenigen gepaarten Glukuronsäuren, welche Kupfer- oder Wismutoxyd reduzieren, mit Glukose und Lävulose ist durch die Gärungsprobe leicht zu vermeiden. Zum Unterschied von der Glukose dient auch das optische Verhalten, indem nämlich die gepaarten Glukuronsäuren regelmäßig linksdrehend sind. Durch das Sieden mit einer Säure, wobei rechtsdrehende Glukuronsäure entsteht, geht die Linksdrehung in Rechtsdrehung über.

Wie die Pentosen können auch die gepaarten Glukuronsäuren die Phlorogluzin-salzsäureprobe geben. Dagegen erhält man die Orzinprobe in der Regel nicht direkt, sondern erst nach geschehener Spaltung unter Freiwerden von Glukuronsäure. Auch bei Anwendung des obengenannten BIALSchen Reagenzes soll angeblich keine Gefahr

¹ NEUBERG, Ber. d. deutsch. chem. Gesellschaft 33; ARON, Monatsschr. f. Kinderheilk. 12; LUZZATTO, HOFMEISTERS Beiträge 6; O. AF KLERCKER, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 108; LEVENE und LA FORGE, Journ. of biol. Chem. 15 u. 18; ZERNER und WALTUCH, Bioch. Zeitschr. 58; HILLER, Journ. of biol. Chem. 30. ² BLUMENTHAL, Deutsch. Klinik 1902; v. JAKSCH, Zentralbl. f. inn. Med. 1906. ³ Deutsch. med. Wochenschr. 1903; siehe im übrigen Fußnote 3 und 4, S. 162. ⁴ JOLLES, Bioch. Zeitschr. 2; Zentralbl. f. inn. Med. 1907 u. 1912 und Zeitschr. f. anal. Chem. 46. ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 49. ⁶ ROSENBERGER, Zentralbl. f. inn. Med. 28; GEELMUYDEN, Zeitschr. f. klin. Med. 58, 63 u. 70.

einer Verwechslung von Pentosen mit gepaarten Glukuronsäuren vorliegen, welche Angabe jedoch einer weiteren Prüfung bedürftig ist. Die Pentose kann ferner als Osazon isoliert und erkannt werden. Hierbei können jedoch auch einige leicht zerfallende Glukuronsäuren Phenylhydrazinverbindungen geben. Um die Glukuronsäure in dem Osazonniederschlage nachweisen zu können, nimmt man nach NEUBERG und SANAYOSHI¹ eine Messerspitze (etwa 8 mg) desselben, löst in 4 ccm rauchender Salzsäure, verdünnt mit 4 ccm Wasser, erhitzt zum Sieden, setzt mindestens 0,1 g Naphthoresorzin hinzu, erwärmt noch $\frac{1}{2}$ Minute, läßt langsam auf 50° abkühlen und schüttelt mit Benzol. Bei Gegenwart von Glukuronsäure ist die Benzollösung violettrot mit einem Absorptionsstreifen in Gelbgrün.

Das Vorkommen von gepaarten Glukuronsäuren im Harn ist ferner anzunehmen, wenn der Harn nicht direkt, wohl aber nach dem Sieden mit einer Säure die Orzinsalzsäurereaktion gibt. Man kann dann mit der Naphthoresorzinreaktion von B. TOLLENS prüfen. Zu 5 ccm Harn fügt man 0,5 ccm einer 1%igen alkoholischen Naphthoresorzinlösung und 5 ccm Salzsäure (spez. Gewicht 1,19), kocht 1 Minute, läßt 4 Minuten stehen, kühlt ab und schüttelt mit Äther. Bei Gegenwart von Glukuronsäure wird der Äther violett oder blau und zeigt den oben S. 172 beschriebenen Spektralstreifen. Nach NEUBERG soll man diese Probe, welche übrigens nicht für Glukuronsäure spezifisch ist, besser mit Naphthoresorzin in Substanz ausführen. Am zuverlässigsten ist diese Probe nach NEUBERG und O. SCHEWKET², wenn man zu derselben den Rückstand eines ätherischen Auszuges des angesäuerten Harnes verwendet.

Zum Nachweis von Glukuronsäure verfährt man aber nach MAYER und NEUBERG am sichersten, wenn man den Harn mit Bleiessig fällt, den Niederschlag mit Schwefelwasserstoff zersetzt, durch Sieden mit verdünnter Schwefelsäure die gepaarte Säure zerlegt und nach der Neutralisation mit Soda mit p-Bromphenylhydrazinchlorhydrat und Natriumazetat die charakteristische Bromphenylhydrazinverbindung der Glukuronsäure (vgl. S. 172) darstellt. Von HERVIEUX³ ist dieses Verfahren etwas abgeändert worden. Hinsichtlich der quantitativen Bestimmung wird auf die Arbeit von C. TOLLENS (Zeitschr. f. physiol. Chem. 61) hingewiesen.

Inosit scheint ein normaler, wenn auch nur in sehr kleiner Menge vorkommender Harnbestandteil zu sein (HOPPE-SEYLER, STARKENSTEIN)⁴. Bei Diabetes insipidus wie nach reichlichem Wassertrinken kommt er infolge einer reichlicheren Ausschwemmung aus den Geweben in reichlicheren Mengen im Harn vor.

Zum Nachweis des Inosits dient in den Hauptzügen die im Kapitel 11, S. 453 angegebene Methode mit den Abänderungen von MEILLÈRE und STARKENSTEIN⁴.

Gärungsmilchsäure haben H. REINWEIN und F. THIELMANN im Harn bei perniciöser Anämie gefunden (Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 103).

Azetonkörper (Azeton, Azetessigsäure, β -Oxybuttersäure). Diese Stoffe, über deren Auftreten im Harn und Entstehung im Organismus zahlreiche Untersuchungen vorliegen, kommen im Harn besonders bei Diabetes mellitus, anderen Formen von Glykosurie, aber auch bei vielen anderen Krankheitszuständen vor. Das Azeton ist nach v. JAKSCH und anderen ein normaler, wenn auch nur in sehr kleiner Menge (etwa 0,01 g pro Tag) vorkommender Harnbestandteil⁵. Nach E. PITTARELLI⁶ enthält dagegen normaler Harn niemals freies Azeton, sondern eine Azetonverbindung, die bei der Destillation des Harnes Azeton liefert.

Eiweiß als Azetonbildner. Hinsichtlich des Ursprunges dieser Stoffe betrachtete man es einige Zeit als ziemlich sicher, daß derselbe wesentlich in

¹ Bioch. Zeitschr. 36. ² B. TOLLENS, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 41, 1788 und C. TOLLENS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 56; NEUBERG, Bioch. Zeitschr. 24; NEUBERG und O. SCHEWKET ebenda 44 und SCHEWKET ebenda 55. ³ MAYER und NEUBERG, Zeitschr. f. physiol. Chem. 29; HERVIEUX, Compt. rend. soc. biol. 63. ⁴ STARKENSTEIN, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 5, wo man die Literatur findet. ⁵ Bezüglich der umfangreichen älteren Literatur über Azetonkörper wird auf v. NOORDEN, Lehrb. d. Pathol. d. Stoffwechsels, Berlin 1893; MAGNUS-LEVY, Die Azetonkörper, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. I; ALBR. THIELE in ABDERHALDENS Bioch. Handlexikon, Bd. I, 2 (1911), S. 783—794 und CHR. GEELMUYDEN, Ergebn. d. Physiol. 21 (1923) hingewiesen. ⁶ Chem. Zentralbl. 1921, I, S. 111.

einem vermehrten Eiweißzerfalle zu suchen sei. Als einen der verschiedenen Gründe hierfür betrachtete man das starke Ansteigen der Azeton- und Azetessigsäureausscheidung während der Inanition (v. JAKSCH, FR. MÜLLER). Im guten Einklange mit dieser Anschauung stand auch das Vorkommen einer reichlich vermehrten Ausscheidung von Azeton und Azetessigsäure besonders in solchen Krankheiten wie Fieber, Digestionsstörungen, Geisteskrankheiten mit Abstinenz und Kachexien, in welchen man eine reichlichere Einschmelzung des Körpereißes anzunehmen hatte. Besonders wichtig sind auch die Untersuchungen von EMBDEN und seinen Mitarbeitern. Nachdem schon EMBDEN und KALBERLAH gezeigt hatten, daß die Leber ein Organ der Azetonbildung ist, haben EMBDEN, SALOMON und SCHMIDT in Durchblutungsversuchen mit Lebern gezeigt, daß Buttersäure, Oxybuttersäure und Leuzin, aber auch Tyrosin und überhaupt solche aromatische Stoffe, welche (wie Tyrosin, Phenylalanin, Phenyl- α -Milchsäure und Homogentisinsäure) einen im Körper verbrennlichen Benzolkern enthalten, in der Leber in Azeton umgewandelt werden können. Nach diesen Untersuchungen, welche von EMBDEN und seinen Mitarbeitern weiter verfolgt und von anderen, wie BAER und BLUM, BORCHARDT und LANGE, O. NEUBAUER und GROSS, E. SCHMITZ und FR. SACHS bestätigt und erweitert worden sind¹, kann kein Zweifel darüber bestehen, daß gewisse Aminosäuren, wie z. B. α -Aminovaleriansäure und besonders das Leuzin, Azetonbildner sind und daß dementsprechend Azeton aus Eiweiß entstehen kann. Ob und in welchem Umfange eine Azetonkörperbildung während des Lebens aus Eiweiß geschieht, steht aber noch dahin. Wie das Eiweiß sollen auch Protamine und Histone die Azetonausscheidung steigern können (BORCHARDT) oder, wie man sagt, „ketoplastisch“ oder „ketogen“ wirken; und man hat deshalb auch eine Azetonbildung aus Arginin über die α -Aminovaleriansäure als möglich angesehen (BORCHARDT und LANGE).

Wenn man also eine Azetonbildung aus Eiweiß als bewiesen erachtet, gibt es auf der anderen Seite Beobachtungen, welche zeigen, daß das Eiweiß nicht die alleinige und kaum die wichtigste Quelle der Azetonkörperbildung sein kann. So gibt es z. B. keinen Parallelismus zwischen Stickstoff- und Azetonkörperausscheidung beim Diabetiker, und beim Menschen besteht überhaupt keine bestimmte Beziehung zwischen Azetonausscheidung auf der einen und Stickstoff- und Schwefelausscheidung auf der anderen Seite. Die Azetonausscheidung wächst ferner beim Menschen nicht stetig mit steigenden Eiweißmengen, und die Erhöhung der letzteren über ein mittleres Maß hinaus kann sogar die Azetonausscheidung herabsetzen (ROSENFELD, HIRSCHFELD, FR. VOIT)².

Kohlehydrate und Azetonbildung. Als Material der Azetonkörperbildung können ferner nicht die Kohlehydrate in Betracht kommen. Man ist nämlich darüber einig, daß beim Menschen gerade der Ausschluß der Kohlehydrate aus der Kost oder unzureichende Zufuhr bzw. Ausnutzung derselben zu Azetonkörperausscheidung in höherem oder geringerem Grade führen kann. Ähnliche Verhältnisse kommen auch sowohl im Diabetes wie beim Hungern und in den obengenannten Krankheitszuständen zur Geltung. Die gesteigerte Azetonausscheidung bei Kohlehydratmangel tritt auch bei Gesunden, bei einseitig fettreicher Kost und sonst genügender Kalorienzufuhr auf (alimentäre Azetonurie). Umgekehrt kann reichliche Zufuhr von Kohlehydraten die Ausscheidung von Azetonkörpern stark herabsetzen oder sogar zum Verschwinden bringen. Die Kohlehydrate wirken also „antiketogen“, und eine ähnlich hemmende Wirkung haben auch einige andere Stoffe, wie Glycerin (HIRSCHFELD), Milchsäure, Glutarsäure (BAER und BLUM), Alanin und Asparagin (FORSSNER, BORCHARDT und

¹Vgl. Fußnote 5, S. 646. ²HIRSCHFELD, Zeitschr. f. klin. Med. 28; GEELMUYDEN, vgl. MALYS Jahresb. 26 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 23 u. 26; ROSENFELD, Zentralbl. f. inn. Med. 16; VOIT, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 66.

LANGE)¹, also auch einige Stoffe (Glyzerin, Milchsäure, Alanin, Asparagin), welche eine Zuckerbildung oder vermehrte Zuckerausscheidung bewirken können.

Man darf jedoch nicht übersehen, daß die Verhältnisse etwas anders beim Menschen als beim Fleischfresser liegen (GEELMUYDEN, FR. VOIT). Beim Hunde nimmt nämlich die Azetonausscheidung im Hunger nicht zu, sondern ab; sie wird mit steigenden Fleischmengen vermehrt, geht der Stickstoffausscheidung parallel und wird durch Kohlehydratzufuhr nicht vermindert (FR. VOIT)². Trotz dieser abweichenden Verhältnisse besteht aber auch beim Hunde eine unverkennbare Beziehung zwischen Azetonkörperausscheidung und Kohlehydratstoffwechsel, indem nämlich bei ihm beim Phlorrhizindiabetes die „Azidose“ erst nach eingetretenem Glykogenverbrauch (MARUM)³ auftritt.

Fett als Azetonbildner. Da also die Kohlehydrate nicht Azetonbildner sein können, bleibt als zweite Quelle der Azetonkörper nur das Fett übrig. Zugunsten der Annahme eines solchen Ursprunges dieser Stoffe sprechen auch gewisse Fälle von Diabetes mit starker Azetonkörperausscheidung (β -Oxybuttersäure), wo, unter der Annahme einer Entstehung von Azetonkörpern aus Eiweiß, die umgesetzte Eiweißmenge zu klein war, um die Menge der Azetonkörper zu decken (MAGNUS-LEVY). Die reichliche Azetonausscheidung beim Hungern könnte auch daher rühren, daß hierbei größtenteils das Körperfett verbraucht wird, und man hat auch in mehreren Fällen eine enge Beziehung zwischen Fettverbrauch und Azetonkörperausscheidung gefunden. Mehrere Forscher, wie GEELMUYDEN, SCHWARZ, WALDVOGEL haben eine Vermehrung der Azetonurie durch Aufnahme von Nahrungsfett beobachtet, und FORSSNER⁴ hat sogar eine bestimmte Parallelität zwischen der Azetonausscheidung und der Fettaufnahme konstatieren können. Gegenwärtig dürfte wohl auch recht allgemein das Fett als die wichtigste Quelle der Azetonkörper betrachtet werden. Unter solchen Umständen ist es aber etwas auffallend, daß man bei der Behandlung von schweren Diabetesfällen sowohl bezüglich der Abnahme der Hyperglykämie wie der Azetonkörperbildung viel bessere Resultate mit einer an Kohlehydraten und Eiweiß armen, aber an Fett reichen Kost als mit anderen Diätformen hat erhalten können (K. PETRÉN)⁵.

Da es nach dem Obigen sowohl ketogen (Fettsäuren, Leuzin, Tyrosin u. a.) wie anti-ketogen wirkende Stoffe (Glukose, Fruktose, Glyzerin u. a.) und Stoffwechselprodukte gibt, hat PH. SHAFFER⁶ versucht, das Ketonbildungsgleichgewicht, d. h. die Relation zwischen beiden Arten von Stoffen, die vorhanden sein muß, damit keine überschüssige Ketonbildung stattfindet, zu berechnen. Er findet diese Relation gleich 1, wenn der Respirationsquotient 0,76 ist. Bei höherem Quotient überwiegen die antiketogenen, bei niedrigeren die ketogenen Körper. Der Wert dieser Berechnungen und ihrer Unterlagen lassen sich noch nicht sicher beurteilen.

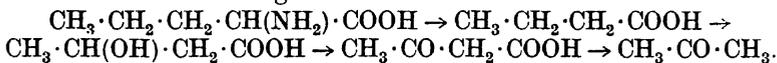
Die drei im Harn auftretenden Azetonkörper sind, wie oben erwähnt, Azeton, Azetessigsäure und β -Oxybuttersäure, und es liegt nahe zur Hand, die letztgenannte als Muttersubstanz der zwei anderen zu betrachten. Wird nämlich die β -Oxybuttersäure, $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, in den Tierkörper eingeführt, so wird sie, wenn man sie in nicht zu großer Menge einführt, verbrannt, während ein Überschuß in den Harn als Azetessigsäure, $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, übergeht. Diese letztere Säure kann auch verbrannt werden, geht aber bei reichlicherer Zufuhr zum Teil in den Harn über und sie zerfällt leicht in Azeton, $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$,

¹ BORCHARDT und LANGE, HOFMEISTERS Beiträge 9, wo auch andere Arbeiten zitiert sind; BAER und BLUM ebenda 10; G. FORSSNER, Skand. Arch. f. Physiol. 25. ² Vgl. Fußnote 5, S. 646. ³ HOFMEISTERS Beiträge 10. ⁴ MAGNUS-LEVY, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 42; GEELMUYDEN l. c. und Norsk Magazin for Laegevidenskaben 1900; vgl. auch Zeitschr. f. physiol. Chem. 41; SCHWARZ, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1903; WALDVOGEL, Zentralbl. f. inn. Med. 20; FORSSNER, Skand. Arch. f. Physiol. 22 u. 23. ⁵ Diabetesstudien. Kjöbenhavn 1923. ⁶ Journ. of biol. Chem. 47, 49 u. 54. Vgl. ferner: R. S. HUBBARD mit FR. WRIGHT ebenda 50; mit NICHOLSON jr. ebenda 53 und R. WILDER und M. D. WINTER ebenda 51.

und CO_2 . Das Azeton wird auch zum Teil im Tierkörper verbrannt, zum Teil wird es aber durch Nieren und besonders durch die Lungen ausgeschieden. Man könnte deshalb zu der Annahme geneigt sein, daß die β -Oxybuttersäure ein physiologisches Stoffwechselprodukt sei, welches normalerweise vollständig abgebaut wird, und daß beim Diabetes und überhaupt bei Mangel an Kohlehydraten ihre Bildung abnorm gesteigert oder ihre Verbrennung erschwert sei, so daß als Folge hiervon in erster Linie Azeton und Azetessigsäure und in schwereren Fällen auch β -Oxybuttersäure in den Harn übergehen (Azidose). Hierbei ist jedoch zu beachten, daß infolge der oben (S. 611) erwähnten Reversibilität des Vorganges der Verlauf auch der umgekehrte sein könnte, indem nämlich Azetessigsäure im Tierkörper auch in β -Oxybuttersäure übergehen kann. Eine solche Ansicht scheint nach GEELMUYDEN recht allgemein zu sein. GEELMUYDEN¹, welcher eine Zuckerbildung im Tierkörper aus Azetonkörpern experimentell zu beweisen versucht hat, ist der Ansicht, daß die zwei Azetonsäuren normale intermediäre Stoffwechselprodukte sind, die normalerweise zu einem synthetischen Aufbau von Zucker (und Glykogen) dienen. In Übereinstimmung mit MINKOWSKI ist er deshalb auch der Ansicht, daß die Ketonurie der Ausdruck einer mißlungenen oder unvollständigen Zuckersynthese sei.

Hinsichtlich der Azetonkörperbildung aus Fett ist zu bemerken, daß das Glycerin antiketoplastisch wirkt und daß man also nur mit den Fettsäuren zu rechnen hat. Bezüglich des Verhaltens der letzteren zu der Azetonbildung haben EMBDEN und MARX² gefunden, daß nur solche Normalfettsäuren, welche eine gerade Anzahl Kohlenstoffatome enthalten, Azetonbildner sind, während die mit ungerader Kohlenstoffzahl in dieser Hinsicht unwirksam sind. Dies gilt wenigstens für die Säuren von der n-Dekansäure bis zu der n-Buttersäure, welche letztere ein kräftiger Azetonbildner ist. Da nun beim Diabetiker eine größere Anzahl Oxybuttersäuremoleküle als die, welche der Anzahl der zersetzten Fettsäuremoleküle entspricht, ausgeschieden werden kann, scheint aus einem Moleküle Fettsäure mehr als ein Molekül β -Oxybuttersäure hervorzugehen. Man hat also kaum einen einfachen Abbau der Fettsäuren bis auf Buttersäure (unter wiederholter Einsetzung des Oxydationsangriffes in β -Stellung), sondern eher einen Zerfall des Fettsäuremoleküls in mehrere Glieder, die an der Bildung der β -Oxybuttersäure beteiligt sind, anzunehmen.

Betreffs der Bildung von Azetonkörpern aus Eiweiß oder näher bestimmt aus α -Aminosäuren hat man sich zu erinnern (siehe S. 612), daß der Abbau der letzteren über die um ein Kohlenstoffatom ärmeren Fettsäuren geht. So kann man z. B. den Übergang von α -Aminovaleriansäure in Azetonkörper über Buttersäure als Zwischenstufe in folgender Weise sich vorstellen:



Eine synthetische Bildung der β -Oxybuttersäure ist auch von GEELMUYDEN u. a., namentlich aber von MAGNUS-LEVY als möglich angenommen worden, und zwar nach einer Hypothese von SPIRO mit dem Azetaldehyde als Ausgangsmaterial. Es ist deshalb auch von Interesse, daß FRIEDMANN³ in Perfusionsversuchen an Lebern gezeigt hat, daß Aldehydammoniak und in noch höherem Grade Aldol Azetonbildner sind. Man hätte also anzunehmen, daß erst eine Kondensation des Aldehydes zu Aldol stattfände, $\text{CH}_3 \cdot \text{COH} + \text{CH}_3 \cdot \text{COH} = \text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COH}$, daß aus dem letzteren dann durch Oxydation β -Oxybuttersäure, $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, und darauf Azetessigsäure oder umgekehrt

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 73, wo auch MINKOWSKI zitiert ist, und Skand. Arch. f. Physiol. 40 und Ergebn. d. Physiol. I. c. ² HOFMEISTERS Beiträge 11. ³ GEELMUYDEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 23 u. 26; MAGNUS-LEVY, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 42; FRIEDMANN, HOFMEISTERS Beiträge 11.

gebildet würde. Mit Rücksicht auf das nun Gesagte ist es von Interesse, daß STREPP¹ und Mitarbeiter in schweren Fällen von Diabetes Azetaldehyd und Aldol in kleinen Mengen in Blut und Harn gefunden haben und daß der Azetaldehyd ein normaler Harnbestandteil ist. Der Azetaldehyd könnte als Abbauprodukt der Brenztraubensäure entstehen, welche in naher Beziehung zu dem Alanin und der Milchsäure steht. Bezüglich der Azetessigsäure, von deren Entstehung aus Fettsäuren oben die Rede war, haben ADAM LOEB und E. FRIEDMANN² gezeigt, daß in der mit Blut perfundierten, glykogenarmen Leber eine Azetessigsäurebildung aus Essigsäure (als Azetat) stattfinden kann. FRIEDMANN denkt sich diese Synthese in der Weise, daß durch Kondensation von intermediär gebildetem Azetaldehyd mit Essigsäure, Krotonsäure, die ein kräftiger Azetonbildner ist, gebildet wird; $\text{CH}_3 \cdot \text{COH} + \text{CH}_3 \cdot \text{COOH} = \text{CH}_3 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{COOH}$ (Krotonsäure) $\rightarrow \text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} \rightarrow \text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$.

Als Organ der Azetonkörperbildung hat man auf Grund der oben erwähnten Perfusionsversuche wenigstens in erster Linie die Leber anzunehmen. EMBDEN und LATTES³ haben auch gefunden, daß die azetonbildende Fähigkeit der Leber bei Hunden mit Pankreas- oder Phlorrhizindiabetes viel größer als bei normalen Tieren ist. In Versuchen an Tieren mit ECKSchen Fisteln und umgekehrten ECKSchen Fisteln (wobei das gesamte Cavablut in die Pfortader übergeleitet wird) hat H. KOSSOW⁴ gefunden, daß bei ECKScher Fistel eine geringere und bei umgekehrten ECKSchen Fisteln eine größere Menge Azetonkörper als bei normalen Tieren ausgeschieden wird. E. KERTESS⁵ fand auch nach intravenöser Injektion von d,l-Leuzin bei phlorrhizinvergifteten Hunden bei der umgekehrten Fistel eine deutlich vermehrte Azetonkörperbildung, während das Leuzin bei gewöhnlichen ECKSchen Fisteln ohne Wirkung war. Ein anderes Organ für die Azetonkörperbildung als die Leber ist jedenfalls nicht sicher bekannt.

Azeton, $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$, Dimethylketon = $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$ ist eine dünnflüssige, wasserhelle, bei $56,5^\circ$ siedende, angenehm obstähnlich riechende Flüssigkeit, welche im Diabetes sowohl dem Harne wie der Expirationsluft einen Geruch nach Äpfeln oder Obst erteilen kann. Das Azeton ist leichter als Wasser, mit welchem, wie auch mit Alkohol und Äther, es in allen Verhältnissen sich mischt. Die wichtigsten Azetonreaktionen sind folgende.

Die Jodoformprobe nach LIEBEN. Wenn man eine wässrige Lösung von Azeton mit Alkali und darauf mit etwas Jod-Jodkaliumlösung versetzt und gelinde erwärmt, so entsteht ein gelber Niederschlag von Jodoform, welcher an dem Geruche und dem Aussehen der Kriställchen (sechseckige Täfelchen oder Sternchen) bei der mikroskopischen Untersuchung zu erkennen ist. Diese Reaktion ist zwar sehr empfindlich, aber für das Azeton nicht charakteristisch. Die GUNNINGSche Modifikation der Jodoformprobe besteht darin, daß man statt der Jod-Jodkaliumlösung und des Alkalihydrates eine alkoholische Jodlösung und Ammoniak verwendet. Es tritt in diesem Falle neben Jodoform ein schwarzer Niederschlag von Jodstickstoff auf, welcher jedoch beim Stehen der Probe allmählich verschwindet, wobei das Jodoform sichtbar wird. Diese Modifikation hat den Vorzug, daß sie mit Alkohol oder Aldehyd kein Jodoform liefert. Dagegen ist sie etwas weniger empfindlich, zeigt jedoch noch 0,01 mg Azeton in 1 ccm an.

Die Reaktion von FROMMER. Das Reagens ist eine 10%ige alkoholische Lösung von Salizylaldehyd. Von dieser Lösung setzt man 1–2 ccm zu 10 ccm der Lösung (Harn) und legt nach der Mischung 1 g Kalihydrat in Substanz darein,

¹ Bioch. Zeitschr. 107; mit LANGE, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 134; mit FEULGEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 114 u. 119. ² LOEB, Bioch. Zeitschr. 46; FRIEDMANN ebenda 55. ³ EMBDEN und LATTES, HOFMEISTERS Beiträge 11. ⁴ Deutsch. Arch. f. klin. Med. 112. ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 106.

wobei eine karmosinrote Farbe auftritt. Wenn nötig erwärmt man auf etwa 70° C. Ebenso empfindlich wie die vorige Reaktion. Nach N. O. ENGFELDT¹ wird die Reaktion viel empfindlicher, wenn man eine größere Menge Kalihydrat, 5 g auf 10 ccm Destillat, zusetzt.

Die Quecksilberoxydprobe nach REYNOLDS gründet sich auf der Fähigkeit des Azetons, frisch gefälltes HgO zu lösen. Man fällt eine Quecksilberchloridlösung mit alkoholischer Kalilauge, setzt die auf Azeton zu prüfende Flüssigkeit zu, schüttelt tüchtig und filtriert. Bei Gegenwart von Azeton enthält das Filtrat Quecksilber, welches mit Schwefelammonium nachgewiesen werden kann. Diese Probe hat etwa dieselbe Empfindlichkeit wie die GUNNINGSche Probe; Aldehyd löst aber ebenfalls beträchtliche Mengen Quecksilberoxyd. Eine andere Quecksilberprobe von DENIGÈS² beruht darauf, daß das Azeton mit Merkurisulfat eine weiße Verbindung, die ausfällt, eingeht. Das Reagens enthält 5 g gelbes Quecksilberoxyd, in 20 ccm konzentrierter Schwefelsäure mit 100 ccm Wasser gelöst. 3 ccm Harn werden erst mit einer kleineren Menge des Reagenzes (tropfenweise) gefällt (um andere Stoffe zu entfernen), die klare Flüssigkeit darauf mit etwa 2 ccm Reagenzlösung und 3–4 ccm 30%iger Schwefelsäure versetzt und ein paar Minuten gekocht. Bei Gegenwart von Azeton, 2:100 000, kommt die Trübung nach 3–4 Minuten zum Vorschein.

Die Nitroprussidnatriumprobe nach LEGAL. Versetzt man eine Azetonlösung mit einigen Tropfen frisch bereiteter Nitroprussidnatriumlösung und darauf mit Kali- oder Natronlauge, so färbt sich die Flüssigkeit rubinrot. Das Kreatinin gibt dieselbe Farbe; wenn man aber mit Essigsäure übersättigt, so wird die Farbe bei Gegenwart von Azeton karminrot oder purpurrot, bei Gegenwart von Kreatinin dagegen zunächst gelb und dann allmählich grün und blau. Parakresol gibt bei dieser Probe eine rotgelbe Farbe, die beim Ansäuern mit Essigsäure hellrosa wird und also nicht mit Azeton verwechselt werden kann. ROTHERA³ hat ein empfindliches Verfahren zur Ausführung der Probe mit Ammoniumsalz und mit Ammoniak angegeben.

ENGFELDT hat neuerdings⁴ gezeigt, daß die Modifikation von ROTHERA, wegen ihrer größeren Empfindlichkeit und der größeren Haltbarkeit des gebildeten Farbstoffes, der ursprünglichen LEGALSchen Probe entschieden vorzuziehen ist. Die Azetessigsäure gibt ebenfalls die Reaktion von LEGAL und von ROTHERA, zeigt aber, wenn die Reaktion ROTHERAS nach der Vorschrift ENGFELDTs ausgeführt wird, eine viel stärkere Reaktion als das Azeton. Die Empfindlichkeitsgrenze für die Azetessigsäure (als Azeton berechnet) liegt nämlich bei 1 mg und für das Azeton bei 100 mg in 1000 ccm. Auf der Modifikation von ROTHERA hat ENGFELDT auch eine kolorimetrische Methode zur Bestimmung des Gesamtazetongehaltes im Harn gegründet (siehe das Original).

Die Indigoprobe nach PENZOLDT beruht darauf, daß Orthonitrobenzaldehyd in alkalischer Lösung mit dem Azeton Indigo gibt. Eine warm gesättigte und darauf erkaltete Lösung von dem Aldehyde versetzt man mit der auf Azeton zu prüfenden Flüssigkeit und darauf mit Natronlauge. Die Flüssigkeit wird bei Gegenwart von Azeton erst gelb, dann grün und scheidet endlich Indigo ab, welcher beim Schütteln der Probe mit Chloroform von diesem mit blauer Farbe gelöst wird. Mittelst dieser Probe können 1,6 mg Azeton nachgewiesen werden.

Azetessigsäure, C₄H₆O₃, Azetylessigsäure, Diazetsäure = (CH₃·CO)·CH₂·COOH, ist eine farblose, stark saure Flüssigkeit, welche sich mit Wasser, Alkohol und Äther in allen Verhältnissen mischt. Beim Erhitzen, wie beim Sieden mit Wasser und besonders mit Säuren, zerfällt sie in Kohlensäure und Azeton und gibt deshalb die obengenannten Azetonreaktionen. Von dem Azeton unterscheidet sie sich dadurch, daß sie mit verdünnter Eisenchloridlösung eine violettrote oder braunrote Farbe annimmt. Zum Nachweis der Säure dienen, außer der

¹ V. FROMMER, Berl. klin. Wochenschr. 42: ENGFELDT ebenda 52. ² Compt. Rend. 126, 127. ³ Journ. of Physiol. 37 ⁴ Biochem. Zeitschr. 159.

Probe von LEGAL-ROTHERA, folgende Reaktionen, welche wie die letztgenannte Probe direkt mit dem Harn ausgeführt werden.

Die Reaktion von GERHARDT. Man versetzt 10–15 ccm Harn mit Eisenchloridlösung so lange, als er noch einen Niederschlag gibt, filtriert vom Eisenphosphatniederschlag ab und fügt noch etwas Eisenchlorid zu. Bei Gegenwart der Säure wird die Farbe bordeauxrot. Die Farbe verblaßt jedoch bei Zimmertemperatur innerhalb 24 Stunden, schneller beim Sieden (Unterschied von Salizylsäure, Phenol, Rhodanwasserstoff). Wird eine andere Portion des Harnes bei schwachsaurer Reaktion stark gekocht, wobei die Azetessigsäure zersetzt wird, so gibt diese Portion nach dem Erkalten nicht die Reaktion.

Reaktion von ARNOLD und LIPLAWSKY. 6 ccm einer Lösung, welche in 100 ccm 1 g p-Amidoazetophenon und 2 ccm konzentrierte Salzsäure enthält, werden mit 3 ccm einer 1%igen Kaliumnitritlösung gemischt und zu dem gleichen Volumen Harn gesetzt. Man fügt nun einen Tropfen konzentrierten Ammoniaks hinzu und schüttelt stark. Es entsteht eine braunrote Färbung. Von diesem Gemenge nimmt man darauf 10 Tropfen bis 2 ccm (je nach dem Gehalte des Harnes an Azetessigsäure), setzt 15–20 ccm Salzsäure vom spez. Gewicht 1,19, 3 ccm Chloroform und 2–4 Tropfen Eisenchloridlösung hinzu und mischt langsam ohne Schütteln. Das Chloroform wird bei Anwesenheit von Azetessigsäure violett bis blau gefärbt (sonst nur gelblich oder schwach rötlich). Diese Reaktion ist viel empfindlicher als die vorige und zeigt noch 0,04% Azetessigsäure an. Größere Mengen Azeton (nicht aber die im Harn in Betracht kommenden) sollen nach ALLARD¹ diese Reaktion geben.

Eine Kombination der Reaktionen von K. MÖRNER und E. RIEGLER, welche beide auf der Bildung von Jodazeton basiert sind, ist die folgende Reaktion von BONDI und O. SCHWARZ². 5 ccm Harn setzt man Jod-Jodkaliumlösung tropfenweise hinzu, bis die Farbe orangerot geworden ist. Darauf erwärmt man gelinde und setzt, wenn die orangefarbene Farbe verschwindet, wieder Jodlösung zu, bis die Farbe beim Erwärmen bestehen bleibt. Dann kocht man auf, wobei der stechende Geruch von dem die Augen heftig angreifenden Jodazeton auftritt. Azeton gibt die Reaktion nicht.

Nachweis von Azeton und Azetessigsäure im Harn. Wenn man gesondert auf Azeton und Azetessigsäure prüfen will, muß der Prüfung auf Azeton eine Prüfung auf Azetessigsäure vorangehen, und da diese Säure allmählich beim Stehen des Harnes zersetzt wird, muß der Harn möglichst frisch untersucht werden. Bei Gegenwart von Azetessigsäure gibt der Harn die obengenannten Reaktionen. Zur Prüfung auf Azeton bei Gegenwart von Azetessigsäure macht man den Harn erst schwach alkalisch und schüttelt ihn dann behutsam in einem Scheidetrichter mit alkohol- und azetonfreiem Äther. Den abgehobenen Äther schüttelt man danach mit etwas Wasser, welches das Azeton aufnimmt, und prüft dann das Wasser. Da die Menge des Azetons im Verhältnis zu den übrigen Azetonkörpern meistens nur klein ist, hat eine gesonderte Prüfung auf Azeton meistens nur wenig Interesse.

Zur quantitativen Bestimmung des Azetons, wobei man in Harnanalysen oft das präformierte und das aus Azetessigsäure entstehende Azeton als Gesamtazeton zusammen bestimmt, hat man eine Menge sowohl makro- wie mikrochemische Methoden ausgearbeitet. Unter diesen sind zu nennen die jodometrische Bestimmung, die Fällung mit Quecksilbersulfat nach DENIGÈS, die Bestimmung als p-Nitrophenylhydrazon nach v. EKENSTEIN und J. BLANKSMA und die, namentlich zur Bestimmung von sehr kleinen Azetonmengen geeigneten nephelometrischen Methoden von W. K. MARRIOT und FOLIN und DENIS. Von diesen Methoden dürfte die jodometrische Bestimmung, die auch zu mikrochemischen Arbeiten brauchbar ist, die am meisten verwendete sein, weshalb auch die Hauptzüge derselben hier mitgeteilt werden, während bezüglich der übrigen auf größere Werke hingewiesen wird.

Die jodometrische Methode von MESSINGER beruht auf demselben Prinzip wie die LIEBENSche Reaktion, daß nämlich das Azeton durch eine alkalische Jod-

¹ ARNOLD, Wien. klin. Wochenschr. 1899 und Zentralbl. f. inn. Med. 1900; LIPLAWSKY, Deutsch. med. Wochenschr. 1901; ALLARD, Berl. klin. Wochenschr. 1901. ² Wien. klin. Wochenschr. 1906; K. MÖRNER, Skand. Arch. f. Physiol. 5; E. RIEGLER, Wien. med. Blätter 25.

lösung in Jodoform übergeführt wird nach dem Schema: $6\text{KOH} + 6\text{J} = 3\text{KOJ} + 3\text{KJ} + 3\text{H}_2\text{O}$ und $3\text{KOJ} + \text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 = \text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CJ}_3 + 3\text{KOH}$ und $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CJ}_3 + 3\text{KOH} = \text{CHJ}_3 + \text{CH}_3\text{COOK} + 2\text{KOH}$. Die $\frac{n}{10}$ -Jodlösung wird in Über-

schuß zugesetzt und auf das nicht verbrauchte Jod wird mit $\frac{n}{10}$ -Thiosulfatlösung zurücktitriert. 1 ccm der Jodlösung entspricht 0,967 mg Azeton. Bei der Bestimmung wird sowohl das präformierte wie das infolge der Erhitzung aus der Azetessigsäure während der Destillation gebildete Azeton bestimmt. Hierbei ist jedoch zu beachten, daß man, um die Entstehung von anderen, störend wirkenden Stoffen zu vermeiden, den Harn nur sehr schwach ansäuern soll.

20–50 ccm Harn oder mehr je nach dem größeren oder kleineren wahrscheinlichen Azetongehalte werden in einem Kolben mit destilliertem Wasser zu 100 bis 200 ccm verdünnt und mit 2–3 g Weinsäure versetzt. Es wird dann während 20 bis 30 Minuten nach eingetretenem Sieden unter starkem Abkühlen destilliert und das Destillat in einem mit 100 ccm eiskaltem Wasser beschickten Kolben aufgesammelt. Zur Verhütung einer zu starken Konzentration der Flüssigkeit während der Destillation kann man aus einem in den Stopfen eingesetzten Hahntrichter Wasser zutropfen lassen. Unmittelbar nach beendeter Destillation wird das Destillat oder ein abgemessener Teil desselben mit nitritfreier Alkalilauge von 25% alkalisch gemacht und mit überschüssiger $\frac{n}{10}$ -Jodlösung versetzt. Nach 10 Minuten wird mit verdünnter Schwefelsäure von 25% angesäuert und dann mit Thiosulfatlösung, zuletzt unter Zusatz von löslicher Stärke, zurücktitriert. Bei sehr genauer Arbeit kann es nötig sein, das erste Destillat nach Zusatz von Kalziumkarbonat noch einmal zu destillieren. Mehr detaillierte Angaben auch über Destillation von großen Harnmengen findet man in größeren Handbüchern, wie z. B. HOPPE-SEYLER-THERFELDERS Handbuch, 9. Aufl., 1924.

Die β -Oxybuttersäure, $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_3 = \text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ stellt gewöhnlich einen geruchlosen Sirup dar, kann aber auch in Kristallen erhalten werden. Sie ist leicht löslich in Wasser, Alkohol und Äther. Sie ist linksdrehend, $(\alpha) D = -24,12^\circ$ für Lösungen von 1–11%, und sie wirkt also auf die Bestimmung des Zuckers durch Polarisation störend ein. Die Säure wird weder von Bleiessig noch von ammoniakalischem Bleiessig gefällt und sie vergärt nicht. Beim Sieden mit Wasser, besonders bei Gegenwart von einer Mineralsäure, zersetzt sich die Säure in die bei 71–72° C schmelzende α -Krotonsäure und Wasser: $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} = \text{H}_2\text{O} + \text{CH}_3 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{COOH}$. Bei der Oxydation mit Chromsäuremischung liefert sie Azeton.

Nachweis der β -Oxybuttersäure im Harn. Ist ein mit Hefe vergorener Harn noch lävogyr, so ist das Vorkommen von Oxybuttersäure wahrscheinlich. Zur weiteren Prüfung kann man nach KÜLZ den vergorenen Harn zum Sirup verdunsten und nach Zusatz von dem gleichen Volumen konzentrierter Schwefelsäure direkt ohne Kühlung destillieren. Es wird hierbei α -Krotonsäure gebildet, welche überdestilliert und, nach starkem Abkühlen des in einem Reagenzrohre aufgefangenen Destillates, in Kristallen (nach der Reinigung von dem Schmelzpunkte + 72° C) sich absetzen kann. Erhält man keine Kristalle, so schüttelt man das Destillat wiederholt mit Äther aus und überläßt den Äther der freiwilligen Verdunstung. Die sich ausscheidenden Kristalle kann man nach EMBDEN und SCHMITZ am besten durch Auflösung in Äther, Verdunstung der Hauptmasse des Äthers und Fällung mit Petroläther, wobei flüchtige Fettsäuren und Benzoesäure entfernt werden, reinigen.

Die quantitative Bestimmung kann durch vollständige Extraktion der β -Oxybuttersäure mit Äther und Bestimmung der spez. Drehung geschehen. Die Extraktion kann nach MAGNUS-LEVY (vgl. HOPPE-SEYLER-THERFELDERS Handbuch, 9. Aufl., und GEELMUYDEN, in HAMMARSTEN-Festschrift 1906) oder nach BERGELL¹ geschehen. Am besten bestimmt man die Säure nach SHAFER als Azeton durch Oxydation mit Schwefelsäure-Chromatmischung. Bezüglich der Bestimmung

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 33.

nach dieser Methode wird auf die Arbeiten von ENGFELDT (Zeitschr. f. physiol. Chem. 99 und Acta medica scandinav. Vol. LII) verwiesen. Eine klinische Methode zur Bestimmung des Azetons und der β -Oxybuttersäure in kleinen Harnmengen hat auch ENGFELDT (Bioch. Zeitschr. 144) angegeben. Siehe im übrigen ausführlichere Handbücher. Die Bestimmung von Azetaldehyd wie auch die gleichzeitige Bestimmung von Aldehyd und Azeton findet man in den Arbeiten von STEFF¹ und Mitarbeitern, besonders R. FRICKE.

Die Diazoreaktion von EHRLICH wie auch seine Reaktion mit p-Dimethylaminobenzaldehyd sind schon in dem Vorigen besprochen worden.

Die sog. ROSENWACHSsche Harnprobe, bei welcher der Harn beim Sieden unter Zusatz Tropfen um Tropfen von Salpetersäure burgunderrot wird und beim Schütteln einen blauen Schaum zeigt, beruht auf der Entstehung von Indigosubstanzen, besonders Indigorot².

Fett im Harne. Chylurie nennt man die Absonderung eines Harnes, welcher durch sein Aussehen und seinen Fettreichtum dem Chylus ähnlich ist. Er enthält außerdem regelmäßig Eiweiß, oft auch Fibrin. Die Chylurie kommt am häufigsten in den Tropenländern vor. Lipurie, d. h. die Ausscheidung von Fett mit dem Harne, kann teils mit, teils ohne Albuminurie bei anscheinend gesunden Personen, bei Schwangeren und ferner in gewissen Krankheiten, wie bei Diabetes, Phosphorvergiftung und Fettentartung der Nieren vorkommen.

Das Fett erkennt man gewöhnlich leicht mit dem Mikroskope. Man kann es auch mit Äther ausschütteln und unter allen Umständen kann man es durch Eindampfen des Harnes zur Trockne und Extraktion des Rückstandes mit Äther nachweisen.

Cholesterin ist auch mitunter bei Chylurie und in einigen anderen Fällen im Harne gefunden worden.

Aminosäuren scheinen in jedem normalen Harne vorzukommen, und man berechnet die Menge des Aminosäurestickstoffes zu 0,5–2% von dem Gesamtstickstoff des Harnes. Unter normalen Verhältnissen hat man aus dem Harne nur Glykokoll und Histidin darstellen können. In Leberkrankheiten, wie bei Phosphor- und Arsenvergiftung und akuter gelber Leberatrophie, hat man reichlichere Mengen von Leuzin und Tyrosin, in einem Falle auch Alanin gefunden. Die quantitative Bestimmung geschieht am besten nach dem Verfahren von HENRIQUES und SÖRENSEN und sie basiert auf der Verwendung von der SÖRENSENschen Formoltitration (man vergleiche: C. NEUBERG, Der Harn, I, 1911, S. 578). Von besonderem Interesse ist das Vorkommen von der Aminosäure Zystin.

Zystin. Im normalen Harne soll nach BAUMANN und GOLDMANN³ eine dem Zystin ähnliche Substanz in sehr kleiner Menge sich vorfinden. In größeren Mengen kommt diese Substanz im Hundeharn nach Vergiftung mit Phosphor vor. Das Zystin selbst ist dagegen mit Sicherheit nur, und zwar ziemlich selten, in Harnkrementen und im pathologischen Harne, aus welchem es als Sediment sich ausscheiden kann, gefunden worden. Die Zystinurie kommt öfter bei Männern als bei Weibern vor. In dem Harne bei Zystinurie haben BAUMANN und UDRÁNSZKY die zwei Diamine, das Kadaverin (Pentamethylendiamin) und das Putreszin (Tetramethylendiamin), welche bei der Eiweißfäulnis entstehen, gefunden. Die Zystinurie kann jedoch sowohl ohne wie mit Diaminen im Harne auftreten, und nur selten werden Diamine sowohl im Harne wie in den Fäzes gefunden, was vielleicht daher rührt, daß die Diamine, wie in einem Falle von CAMMIDGE und GARROD⁴, nur zeitweise in den Fäzes vorkommen. Die Zystinurie ist, wie man allgemein annimmt, eine Anomalie des Eiweißstoffwechsels, bei welcher das Zystin aus unbekanntem Gründen nicht wie gewöhnlich abgebaut wird. Auffallend ist es aber hierbei, daß das Zystin des Nahrungs- oder Körper-eiweißes durch den Harn ausgeschieden wird, während dagegen der Zystinuriker, wenigstens in gewissen Fällen, das als solches eingeführte Zystin quantitativ umsetzen kann⁵. Gewisse Beobachtungen, wie der Befund von Lysin, Leuzin und

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 114, 116, 118, 119 u. Bioch. Zeitschr. 146. ² Vgl. ROSIN in VIRCHOWS Arch. 123. ³ BAUMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 8; mit GOLDMANN ebenda 12; B. und UDRÁNSZKY ebenda 13. ⁴ CAMMIDGE und GARROD, Journ. of Pathol. u. Bacter. 1900. ⁵ Vgl. WOLF und SHAFFER, Journ. of biol. Chem. 4; T. S. HELE, Journ. of Physiol. 39. Vgl. auch J. M. LOONEY, H. BERGLUND und R. C. GRAVES, Journ. of biol. Chem. 57.

Tyrosin im Harn von Zystinurikern machen es wahrscheinlich, daß der Abbau auch anderer Aminosäuren bei der Zystinurie herabgesetzt sein kann.

Die Eigenschaften und Reaktionen des Zystins sind schon in einem vorigen Kapitel (S. 108 u. 109) abgehandelt worden.

Aus Zystinsteinen stellt man das Zystin leicht durch Lösung in Alkalikarbonat, Ausfällung mit Essigsäure und Wiederauflösung in Ammoniak dar. Bei der spontanen Verdunstung des Ammoniaks scheidet sich das Zystin kristallinisch aus. Das im Harn gelöste Zystin weist man bei Abwesenheit von Eiweiß und Schwefelwasserstoff durch Sieden mit Alkali und Prüfung mit Bleisalz oder Nitroprussidnatrium nach. Zur Isolierung des im Harn gelösten Zystins säuert man den Harn mit Essigsäure stark an. Den nach 24 Stunden gesammelten, zystinhaltigen Niederschlag digeriert man mit Salzsäure, von welcher Zystin und Kalziumoxalat, nicht aber die Harnsäure, gelöst werden. Man filtriert, übersättigt das Filtrat mit Ammoniumkarbonat und behandelt den Niederschlag mit Ammoniak, welches das Zystin löst, das Kalziumoxalat dagegen ungelöst hinterläßt. Man filtriert wiederum und fällt mit Essigsäure. Das gefällte Zystin erkennt man mit dem Mikroskope und an den obengenannten Reaktionen. Als Sediment erkennt man das Zystin mit dem Mikroskope. Man muß es jedoch durch Auflösung in Ammoniak und Ausfällung mit Essigsäure reinigen und näher untersuchen. Spuren von gelöstem Zystin kann man durch Darstellung von Benzoylzystin nach BAUMANN und GOLDMANN isolieren. Zum Nachweis und zur Bestimmung des Zystins kann man, wie es scheint mit Vorteil, das Verfahren von GASKELL¹ benutzen, welches darin besteht, daß man den mit Ammoniak und Chlorkalzium von Oxalat und Phosphaten befreiten Harn mit dem gleichen Volumen Azeton versetzt und mit Essigsäure ansäuert. Die ausgefällten, in Wasser mit Ammoniak gelösten Kristalle werden durch Auflösung und neue Fällung in derselben Weise gereinigt. C. TH. MÖRNER² hat eine verbesserte Methode zur quantitativen, gewichtsanalytischen Bestimmung und LOONEY³ eine kolorimetrische Bestimmungsmethode ausgearbeitet.

Außer dem auch in normalem Harn vorkommenden Histidin und Methylguanidin hat H. REINWEIN⁴ in pathologischem Harn gefunden: ein Dimethylxanthin, $C_7H_8N_4O_2$, und γ -Butyrobetain (bei perniziöser Anämie) und eine Julin genannte Base, $C_{15}H_{33}N_3O_4$ (bei fortgeschrittener Lungentuberkulose).

VII. Harnsedimente und Harnkonkremente.

Als Harnsediment bezeichnet man den mehr oder weniger reichlichen Bodensatz, welchen der gelassene Harn nach und nach absetzt. Dieser Bodensatz kann teils organisierte und teils nichtorganisierte Bestandteile enthalten. Die ersteren, welche Zellen verschiedener Art, Hefepilze, Bakterien, Spermatozoen, Harnzylinder u. dgl. sind, müssen Gegenstand der mikroskopischen Untersuchung werden, und die folgende Darstellung kann also nur auf die nicht organisierten Sedimente sich beziehen.

Wie schon oben (S. 533) erwähnt, kann der Harn gesunder Individuen zuweilen schon beim Harnlassen von Phosphaten trübe sein oder nach einiger Zeit durch ausgeschiedene Urate (Sedimentum lateritium) trübe werden. In der Regel ist der eben gelassene Harn klar und nach dem Erkalten zeigt er nur ein leichtes Wölkchen (Nubecula), welches aus Harnmukoid, einzelnen Epithelzellen, Schleimkörperchen und Uratkörnchen besteht. Läßt man den sauren Harn stehen, so kann er jedoch nach und nach verändert werden; er wird dunkler und setzt ein aus Harnsäure oder harnsauren Salzen und bisweilen auch aus Kalziumoxalatkristallen bestehendes Sediment ab, in welchem auch Hefepilze und Bakterien zuweilen zu sehen sind. Als Ursache dieser Veränderung, welche von früheren Forschern „saure Harn gärung“ genannt wurde, betrachtet man allgemein eine Umsetzung des zweifach sauren Alkaliphosphates mit den Uraten

¹ J. F. GASKELL, Journ. of Physiol. 36. ² Upsala Läkarefs Förh. (N. F.) 27. ³ Journ. of biol. Chem. 54. ⁴ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 103 und Arch. f. klin. Med. 144.

des Harnes. Hierbei entsteht einfach saures Phosphat und je nach Umständen stärker saure Urate, Quadriurate oder freie Harnsäure oder ein Gemenge von beiden¹.

Früher oder später, bisweilen erst nach mehreren Wochen, verändert sich jedoch die Reaktion des ursprünglich sauren Harnes; sie wird neutral oder alkalisch. Der Harn ist nun in die „alkalische Gärung“ übergegangen, welche darin besteht, daß der Harnstoff durch niedere Organismen, den *Micrococcus ureae*, das *Bacterium ureae* und auch andere Bakterien in Kohlensäure und Ammoniak zersetzt wird. Aus dem *Micrococcus ureae* hat MUSCULUS² ein in Wasser lösliches, Harnstoff spaltendes Enzym, Urease, isolieren können. Während der alkalischen Gärung können auch flüchtige Fettsäuren, besonders Essigsäure, hauptsächlich durch eine Gärung der Kohlehydrate des Harnes entstehen (SALKOWSKI)³. Eine Gärung, durch welche Salpetersäure zu salpetriger Säure reduziert wird, und eine andere, bei welcher Schwefelwasserstoff entsteht, kommen auch bisweilen vor.

Ist die alkalische Gärung nur so weit vorgeschritten, daß die Reaktion neutral geworden ist, so findet man in dem Sedimente oft Reste von Harnsäurekristallen, bisweilen mit prismatischen Kristallen von Alkaliurat besetzt, dunkelgefärbte Kügelchen von Ammoniumurat, oft auch Kalziumoxalatkristalle und zuweilen auch kristallisiertes Kalziumphosphat. Besonders charakteristisch für die alkalische Gärung sind Kristalle von Ammoniummagnesiumphosphat (Trippelphosphat) und die Ammoniumuratkügelchen. Bei der alkalischen Gärung wird der Harn blasser und oft mit einer dünnen Haut überzogen, welche amorphes Kalziumphosphat mit glitzernden Trippelphosphatkristallen und zahllose Mikroorganismen enthält.

Nicht organisierte Sedimente.

Harnsäure. Die Harnsäure kommt im sauren Harne als gefärbte Kristalle vor, welche teils an ihrer Form und teils an ihrer Eigenschaft, die Murexidprobe zu geben, erkenntlich sind. Beim Erwärmen des Harnes werden sie nicht gelöst. Bei Zusatz von Alkalilauge zu dem Sedimente lösen sich die Kristalle dagegen, und wenn man einen Tropfen dieser Lösung auf dem Objektglase mit Salzsäure versetzt, so erhält man die mit dem Mikroskope leicht zu erkennenden kleinen Harnsäurekristalle.

Saure Urate. Dieses, nur im sauren oder neutralen Harne vorkommende Sediment ist amorph, lehmgelb, ziegelrot, rosafarbig oder braunrot. Von anderen Sedimenten unterscheidet es sich dadurch, daß es beim Erwärmen des Harnes sich löst. Es gibt die Murexidprobe und scheidet nach Zusatz von Salzsäure mikroskopisch kleine Harnsäurekristalle ab. Kristallisiertes Alkaliurat kommt selten im Harne vor und in der Regel nur in solchem, welcher infolge der alkalischen Gärung neutral, aber noch nicht alkalisch geworden ist. Die Kristalle sind denen des neutralen Kalziumphosphates ziemlich ähnlich, werden aber von Essigsäure nicht gelöst, sondern geben damit eine Trübung von kleinen Harnsäurekristallen.

Ammoniumurat kann zwar bei neutraler Reaktion, bei der alkalischen Gärung eines vorher stark sauren Harnes, in dem Sedimente vorkommen, ist aber eigentlich nur für den ammoniakalisch reagierenden Harn charakteristisch. Das Sediment besteht aus gelb- oder braungefärbten, runden, häufig mit stachel förmigen Prismen besetzten und infolge hiervon stechapfelähnlichen, ziemlich großen Kugeln. Es gibt die Murexidprobe. Von Alkalien wird es unter

¹ Vgl. HUPPERT-NEUBAUER, 10. Aufl., und A. RITTER, Zeitschr. f. Biol. 35. ² PFLÜGERS Arch. 12. ³ SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 13.

Ammoniakentwicklung gelöst und nach Zusatz von Salzsäure scheiden sich aus der Lösung Harnsäurekristalle ab.

Kalziumoxalat kommt als Sediment am häufigsten als kleine, glänzende, stark lichtbrechende Quadratoktaeder vor, welche bei mikroskopischer Besichtigung an die Form eines Briefkuverts erinnern. Die Kristalle können wohl nur mit kleinen, nicht völlig ausgebildeten Kristallen von Ammoniummagnesiumphosphat verwechselt werden. Von diesen unterscheiden sie sich jedoch leicht durch Unlöslichkeit in Essigsäure. Das Oxalat kann auch als platte, ovale oder fast kreisrunde Scheiben mit zentraler Grube vorkommen, welche, von der Seite gesehen, sanduhrförmig sind. Oxalsaurer Kalk kann als Sediment in saurem sowohl wie in neutralem oder alkalischem Harne vorkommen. Die Menge des im Harne als Sediment sich ausscheidenden Kalziumoxalates hängt nicht nur von dem Gehalte des Harnes an diesem Salz, sondern auch von dem Säuregrade desselben ab. Das Lösungsmittel des Oxalates im Harne scheint das zweifach saure Alkaliphosphat zu sein, und mit einem größeren Gehalte an solchem Salz kann auch mehr Oxalat in Lösung gehalten werden. Wenn, wie oben (S. 655) erwähnt, beim Stehen des Harnes aus dem zweifach sauren einfach saures Phosphat gebildet wird, kann demnach ein entsprechender Teil des Oxalates als Sediment sich ausscheiden.

Kalziumkarbonat kann in reichlicher Menge als Sediment im Harne der Pflanzenfresser auftreten. Im Harne des Menschen kommt es als Sediment nur in geringer Menge vor, und zwar nur im alkalisch reagierenden Harne. Es hat entweder fast dasselbe Aussehen wie das amorphe Kalziumoxalat oder es kommt in etwas größeren, konzentrisch gestreiften Kugeln vor. Es löst sich, zum Unterschied von dem oxalsauren Kalk, in Essigsäure unter Gasentwicklung. Es ist nicht gelb- oder braungefärbt wie das Ammoniumurat und gibt nicht die Murexidprobe.

Kalziumsulfat kommt sehr selten als Sediment in stark saurem Harne vor. Es tritt in langen, dünnen, farblosen Nadeln oder meist zu Drusen vereinigten, schief abgeschnittenen Tafeln auf.

Kalziumphosphat. Das nur im alkalischen Harne sich vorfindende Kalziumtriphosphat, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, ist stets amorph und kommt teils als ein farbloses, sehr feines Pulver und teils als eine aus sehr feinen Körnchen bestehende Haut vor. Von amorphen Uraten unterscheidet es sich dadurch, daß es ungefärbt ist, in Essigsäure sich löst, beim Erwärmen des Harnes aber ungelöst bleibt. Das Kalziumdiphosphat, $\text{CaHPO}_4 + 2\text{H}_2\text{O}$, kommt in neutralem oder nur sehr schwach saurem Harne vor¹. Man findet es teils in der den Harn überziehenden, dünnen Haut und teils in dem Sedimente. Es kristallisiert in einzelnen oder sich kreuzenden oder zu Drusen angeordneten, farblosen, keilförmigen, an dem breiten Ende schief abgeschnittenen Kristallen. Von kristallisiertem Alkaliurat unterscheiden sich diese Kristalle am leichtesten dadurch, daß sie in verdünnten Säuren ohne Rückstand löslich sind und die Murexidprobe nicht geben.

Ammoniummagnesiumphosphat. Trippelphosphat, phosphorsaure Ammon-Magnesia, kann zwar in amphoter reagierendem Harne bei Gegenwart einer genügenden Menge Ammoniumsalze sich ausscheiden, ist aber sonst für den durch alkalische Gärung ammoniakalisch gewordenen Harn charakteristisch. Die Kristalle sind so groß, daß sie mit unbewaffnetem Auge als farblose, glitzernde Punkte in dem Sedimente, an der Wand des Gefäßes und in der Haut an der Oberfläche des Harnes leicht gesehen werden können. Das Salz stellt große, prismatische Kristalle des rhombischen Systemes (Sargdeckel) dar, welche in Essigsäure löslich sind. Amorphes Magnesiumphosphat, $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$, kommt neben

¹ Über die Bedingungen für das Auftreten dieses Sedimentes im Harne vgl. man: C. TH. MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 58.

Kalziumtriphosphat in einem durch fixe Alkalien alkalischen Harn vor. In selteneren Fällen hat man auch kristallisiertes Magnesiumphosphat, $Mg_3(PO_4)_2 + 22H_2O$, als stark lichtbrechende, längliche, rhombische Tafeln im Menschenharn (auch im Pferdeharn) beobachtet.

Als seltene Sedimente sind zu bezeichnen: Zystin, Tyrosin, Hippursäure, Xanthin, Hämatoidin. In alkalischem Harn können auch durch eine Zersetzung der Indoxylglukuronsäure blaue Kriställchen von Indigo auftreten.

Harnkonkremente.

Außer gewissen pathologischen Harnbestandteilen können an der Entstehung der Harnkonkremente sämtliche diejenigen Harnbestandteile sich beteiligen, welche überhaupt als Sedimente im Harn vorkommen können. Als einen wesentlichen Unterschied zwischen einem amorphen oder kristallinischen Harnsedimente einerseits und Harngrieß oder größeren Konkrementen andererseits gibt jedoch EBSTEIN¹ das Vorkommen eines organischen Gerüsts in diesen letzteren an. Wie die in einem normalen, sauren, und die in einem gärenden, alkalischen Harn auftretenden Sedimente verschiedenartig sind, so sind auch die unter entsprechenden Verhältnissen auftretenden Harnkonkremente ebenfalls verschiedenartig.

Findet die Entstehung eines Konkrementes und der weitere Zuwachs desselben in einem unzersetzten Harn statt, so nennt man dieses primäre Steinbildung. Wenn der Harn dagegen in alkalische Gärung übergeht und das dabei gebildete Ammoniak durch Ausfällung von Ammoniumurat, Trippelphosphat und Erdphosphaten zu einer Steinbildung Veranlassung gibt, so nennt man dies sekundäre Steinbildung. Eine solche findet z. B. statt, wenn ein Fremdkörper in der Blase zu Katarrh mit alkalischer Gärung des Harnes führt.

Man unterscheidet zwischen dem Kerne oder den Kernen, wenn solche zu sehen sind, und den verschiedenen Schichten eines Konkrementes. Die Kerne können in verschiedenen Fällen wesentlich verschiedenartig sein, nicht sehr selten bestehen sie aber aus in die Blase hinein gelangten fremden Körpern. Die Steine können ein- oder mehrkernig sein. In einer von ULTZMANN gemachten Zusammenstellung von 545 Fällen von Blasensteinen bestand der Kern in 80,9% sämtlicher Fälle aus Harnsäure (und Uraten), in 5,6% aus Kalziumoxalat, in 8,6% aus Erdphosphaten, in 1,4% aus Zystin und in 3,5% aus einem fremden Körper.

Während des Zuwachses eines Konkrementes ereignet es sich oft, daß durch irgend eine Ursache statt der ursprünglich steinbildenden Substanz eine andere als eine neue Schicht sich ablagert. Außerhalb dieser kann dann eine neue Schicht der früheren Substanz sich ablagern und so weiter. Auf diese Weise können aus einem ursprünglich einfachen Steine Konkreme mit abwechselnden Schichten verschiedenartiger Substanz, sog. zusammengesetzte Steine, entstehen. Solche Konkreme entstehen immer, wenn eine primäre Steinbildung in eine sekundäre umschlägt. Durch anhaltende Einwirkung eines alkalischen, eiterhaltigen Harnes können in einem ursprünglich primären Harnsteine die primären Bestandteile zum Teil ausgelöst und durch Phosphate ersetzt werden. Auf diese Weise entstehen sog. metamorphosierte Harnsteine.

Harnsäurekonkremente sind sehr häufig. Sie haben eine sehr wechselnde Größe und Form. Die Größe der Blasensteine schwankt von der einer Erbse oder Bohne zu der eines Gänseeies. Die Harnsäuresteine sind stets gefärbt, am häufigsten sind sie graugelb, gelbbraun oder blaß rotbraun. Die Oberfläche ist zuweilen ganz eben und glatt, zuweilen dagegen rau und kleinhöckerig. Nach den Oxalatsteinen sind die Harnsäuresteine die härtesten. Die Bruch-

¹ EBSTEIN, Die Natur und Behandlung der Harnsteine, Wiesbaden 1884.

fläche zeigt regelmäßig konzentrische, ungleich stark gefärbte Schichten, welche oft schalenartig sich ablösen. Diese Steine entstehen primär. Schichten von Harnsäure wechseln bisweilen mit anderen Schichten primärer Steinbildung, am häufigsten mit Schichten von Kalziumoxalat, ab. Die nicht zusammengesetzten Harnsäuresteine hinterlassen beim Verbrennen auf dem Platinbleche fast keinen Rückstand. Sie geben die Murexidprobe, zeigen aber bei Einwirkung von kalter Natronlauge keine nennenswerte Ammoniakentwicklung.

Ammoniumuratsteine sollen als primäre Steine bei neugeborenen oder säugenden Kindern, selten bei Erwachsenen, vorkommen. Als sekundäre Ablagerung kommt das Ammoniumurat weit häufiger vor. Die primären Steine sind klein mit einer blaßgelben oder mehr dunkelgelben Oberfläche. Feucht sind sie fast teigig weich; in trockenem Zustande sind sie erdig, leicht zu einem blassen Pulver zerfallend. Sie geben die Murexidprobe und entwickeln mit Natronlauge viel Ammoniak.

Kalziumoxalatkonkremente sind nächst den Harnsäurekonkrementen die häufigsten. Sie sind entweder glatt und klein (Hanfsamensteine) oder größer, bis zur Größe eines Hühnereies, mit rauher, höckeriger oder selbst mit Zacken besetzter Oberfläche (Maulbeersteine). Diese Konkremente rufen leicht Blutungen hervor, und aus diesem Grunde haben sie oft eine aus zersetztem Blutfarbstoff dunkelbraun gefärbte Oberfläche. Unter den beim Menschen vorkommenden Konkrementen sind diese die härtesten. Sie werden von Salzsäure, ohne Gasentwicklung, nicht aber von Essigsäure gelöst. Nach mäßigem Erhitzen des Pulvers löst es sich dagegen in Essigsäure unter Aufbrausen. Nach hinreichend starkem Glühen reagiert das Pulver von gebildetem Ätzkalk alkalisch.

Phosphatsteine. Diese, welche meist aus einem Gemenge von Triphosphaten der alkalischen Erden mit Trippelphosphat bestehen, können sehr groß werden. Sie sind in der Regel sekundär und enthalten außerdem auch etwas Ammoniumurat und Kalziumoxalat. Aus einem Gemenge dieser drei Bestandteile, Erdphosphate, Trippelphosphat und Ammoniumurat, bestehen gewöhnlich die um einen Fremdkörper als Kern entstandenen Konkreme. Die Farbe ist wechselnd, weiß, schmutzig weiß, blaßgelb, bisweilen violett oder lilafarbig (aus Indigorot). Die Oberfläche ist stets rau. Steine aus Trippelphosphat allein sind selten. Sie sind gewöhnlich klein mit körniger oder strahlig kristallinischer Bruchfläche. Steine aus einfach saurem Kalziumphosphat sind selten. Sie sind weiß und besitzen ein schön kristallinisches Gefüge. Die Phosphatsteine sind nicht verbrennlich, das Pulver löst sich in Säuren ohne Aufbrausen, und die Lösung gibt die Reaktionen der Phosphorsäure und der alkalischen Erden. Die trippelphosphathaltigen Konkreme entwickeln nach Alkalizusatz Ammoniak.

Konkremente aus kohlensaurem Kalk kommen hauptsächlich bei Pflanzenfressern vor. Beim Menschen sind sie selten. Sie besitzen zumeist eine kreideartige Beschaffenheit und sind gewöhnlich weißlich gefärbt. Von Säuren werden sie unter Aufbrausen fast vollständig oder jedenfalls zum größten Teil gelöst.

Die Zystinsteine sind selten. Sie entstehen primär, sind von wechselnder Größe, können aber die Größe eines Hühnereies erreichen. Sie haben eine glatte oder höckerige Oberfläche, sind weiß oder mattgelb, auf dem Bruche kristallinisch. Sie sind wenig hart, verbrennen auf einem Platinbleche fast vollständig mit bläulicher Flamme und geben die obengenannten Zystinreaktionen.

Die Xanthinsteine sind sehr selten. Sie sind ebenfalls primär, von der Größe einer Erbse bis zu der eines Hühnereies. Sie sind mattweiß, gelbbraun oder zimtbraun, mäßig hart, auf dem Bruche amorph und nehmen beim Reiben Wachsglanz an. Auf dem Platinbleche verbrennen sie vollständig. Sie geben die (mit der Murexidprobe nicht zu verwechselnde) Xanthinprobe mit Salpetersäure und Alkali.

Die Urostealithe sind nur wenige Male beobachtet worden. In feuchtem Zustande sind sie bei Körpertemperatur weich, elastisch; getrocknet sind sie dagegen spröde, mit amorpher Bruchfläche und Wachsglanz. Auf dem Platinbleche verbrennen sie mit leuchtender Flamme und entwickeln dabei einen Geruch nach Harz, Schellack oder dgl. Ein

solches, von KRUKENBERG¹ untersuchtes Konkrement bestand aus Paraffin, von einer, von dem Patienten zum Sondieren benutzten Paraffinbougie herrührend. Vielleicht sind auch in anderen Fällen beobachtete Urostealithe eines ähnlichen Ursprunges gewesen, obwohl diejenige Substanz, aus welcher sie bestanden, nicht näher untersucht worden ist. Von HORBACZEWSKI² sind indessen in einem Falle Urostealithe analysiert worden, die allem An-

Beim Erhitzen auf dem Platinbleche ist das Pulver

Nicht verbrennlich		Verbrennlich	
Das Pulver, mit Salzsäure behandelt,		Mit Flamme	Ohne Flamme
	braust nicht		
	Das mäßig verglimmte Pulver, mit Salzsäure behandelt,		Das Pulver gibt die Murexidprobe
	Das native Pulver gibt mit wenig Kalilauge befeuchtet		Das native Pulver gibt kalt mit wenig Kalilauge versetzt
		braust	
Reichlich Ammoniak. Das Pulver löst sich in Essigsäure oder Salzsäure. Die Lösung wird von Ammoniak kristallinisch gefällt		braust	
Kein, höchstens Spuren Ammoniak. Das Pulver löst sich in Essigsäure oder Salzsäure. Die Lösung wird durch Ammoniak amorph gefällt			
Oxalsaurer Kalk			
Kohlensaurer Kalk			
Fibrin		Die Flamme gelb, anhaltend. Geruch nach verbrannten Federn. In Äther und Alkohol unlöslich. In Kalilauge durch Hitze löslich. Daraus durch Essigsäure weiß fällbar unter Schwefelwasserstoffentwicklung	
Urostealith		Die Flamme gelb, hell, anhaltend. Geruch nach Harz oder Schellack beim Verbrennen. Das Pulver in Alkohol und Äther löslich	
Zystin		Die Flamme bläulich matt, kurz brennend. Geruch eigentümlich, scharf. Das Pulver löst sich in Ammoniak und scheidet sich nach dem freiwilligen Verdunsten als sechsetzige Tafeln aus	
Xanthin		Gibt die Murexidprobe nicht. Das Pulver löst sich in Salpetersäure ohne Aufbrausen. Der eingetrocknete gelbe Rückstand wird von Alkalien orange, beim Erwärmen schön rot	
Harnsaurer Ammoniak		Starke Ammoniakreaktion	
Harnsäure		Keine nennenswerte Ammoniakreaktion	

¹ Chem. Unters. z. wissensch. Med. 2, zit. nach MALYS Jahresb. 19, 422. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 18.

scheine nach in der Blase selbst gebildet waren. Die Steine enthielten 25⁰/₀₀ Wasser, 8⁰/₀₀ anorganische Stoffe, 117⁰/₀₀ in Äther unlösliche und 850⁰/₀₀ in Äther lösliche organische Stoffe, darunter 515⁰/₀₀ freie Fettsäuren, 335⁰/₀₀ Fett und Spuren von Cholesterin. Die Fettsäuren bestanden aus einem Gemische von Stearinsäure, Palmitinsäure und wahrscheinlich Myristinsäure.

HORBACZEWSKI¹ hat ferner auch einen Blasenstein analysiert, welcher 958,7⁰/₀₀ Cholesterin enthielt.

Fibrinkonkremente kommen zuweilen vor. Sie bestehen aus mehr oder weniger veränderten Fibrinkoageln. Bei dem Verbrennen entwickeln sie einen Geruch nach verbranntem Horn.

Die chemische Untersuchung der Harnsteine ist von großer praktischer Bedeutung. Damit eine solche Untersuchung wirklich belehrend werde, ist es jedoch notwendig, die verschiedenen Schichten, welche ein Harnkonkrement zusammensetzen, gesondert zu untersuchen. Zu dem Zwecke sägt man das mit Papier umwickelte Konkrement mit einer feinen Säge so durch, daß auch der Kern durchgesägt und zugänglich wird. Darauf schält man die verschiedenen Schichten ab oder man schabt — wenn der Stein aufbewahrt werden soll — von jeder Schicht eine für die Untersuchung genügende Menge Pulver ab. Dieses Pulver prüft man darauf durch Erhitzen auf dem Platinbleche, wobei man jedoch nicht übersehen darf, daß einerseits wohl nie ein Konkrement ganz vollständig verbrennlich und anderseits ein Konkrement wohl nie dermaßen frei von organischer Substanz ist, daß es beim Erhitzen gar nicht verkohlt. Man legt also kein zu großes Gewicht auf einen sehr unbedeutenden, unverbrennlichen Rückstand oder einen sehr unbedeutenden Gehalt an organischer Substanz, sondern man sieht das Konkrement im ersteren Falle als vollständig verbrennlich, im letzteren als unverbrennlich an.

Wenn das Pulver zum großen Teil verbrennlich ist, dabei aber einen nicht unbedeutenden, unverbrennlichen Rückstand hinterläßt, so enthält das fragliche Pulver in der Regel harnsaure Salze mit anorganischen Stoffen gemengt. In einem solchen Falle zieht man die Urate mit kochendem Wasser aus und untersucht darauf das Filtrat auf Harnsäure und die zu erwartenden Basen. Den Rückstand prüft man nach dem obigen Schema (S. 660) von HELLER, welches überhaupt, wenigstens zur orientierenden Untersuchung von Harnsteinen, sehr zweckmäßig ist. Bezüglich der mehr detaillierten Untersuchung wird auf ausführlichere Handbücher hingewiesen.

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 18.

Sechzehntes Kapitel.

Die Haut und ihre Ausscheidungen.

In dem Bau der Haut des Menschen und der Wirbeltiere gehen mehrere verschiedenartige, schon in dem Vorhergehenden abgehandelten Gewebe und Gewebsbestandteile, wie die Epidermisbildungen, das Binde- und Fettgewebe, die Nerven, Muskeln usw. ein. Von besonderem Interesse sind unter diesen die verschiedenen Horngebilde, Haare, Nägel usw., deren Hauptbestandteil das Keratin, schon in einem vorigen Kapitel (Kapitel 2) besprochen worden ist.

Die Zellen der Horngebilde zeigen je nach dem Alter derselben eine verschiedene Resistenz gegen chemische Reagenzien, besonders fixe Alkalien. Je jünger die Hornzellen sind, um so weniger widerstehen sie der Einwirkung der letzteren; mit zunehmendem Alter werden sie dagegen resistenter, und die Zellmembranen vieler Hornbildungen sind in Alkalilauge fast unlöslich. Das Keratin (bzw. die Keratine) kommt in den Horngebilden mit anderen Stoffen, von denen man es schwer oder nicht befreien kann, vor. Dies wird besonders durch die mikrochemischen Untersuchungen bewiesen, und nach UNNA¹ kann man in den Horngebilden drei verschiedene Substanzen, von ihm als A-, B- und C-Keratin bezeichnet, unterscheiden.

Das Keratin A, welches die Hülle der Horn- und Nagelzellen und das Oberhäutchen der Haare bildet, soll das reinste Keratin sein. Es wird nicht von rauchender Salpetersäure bei Zimmertemperatur gelöst, gibt aber auch nicht die Xanthoproteinsäurereaktion, und seine Keratinnatur ist also zweifelhaft. Das Keratin B, welches als Inhalt der Nagelzellen vorkommt, gibt, wie das in den Haaren vorkommende Keratin C, die Xanthoproteinsäurereaktion, unterscheidet sich aber von dem in rauchender Salpetersäure unlöslichen Keratin C dadurch, daß es in solcher Säure löslich ist.

UNNA hat auch mehrere andere Untersuchungen über die chemische Struktur und die Bestandteile der Haut ausgeführt, deren Resultate jedoch von chemischen Gesichtspunkten aus noch nicht sicher zu beurteilen sind.

Außer den obengenannten, als Keratinen bezeichneten Substanzen kommen in den Horngebilden auch andere, zum Unterschied von ihnen in Pepsinchlorwasserstoffsäure lösliche Proteinstoffe vor. Hierzu kommen ferner Kernreste, Glutathion, welches nach KAY² in verschiedenen Teilen der Haut und der Hautgebilde vorkommen soll, und in den Haaren das sog. Trichohyalin, welches eine sehr schwer lösliche Substanz unbekannter Art sein soll. Aus diesen Angaben kann man jedenfalls ersehen, daß es hier um ein Gemenge verschiedener Substanzen sich handelt, und bei dieser Sachlage dürfte es wenig Sinn haben, die älteren Elementaranalysen verschiedener Epidermoidalgebilde hier anzuführen. Nach J. WOHLGEMUTH³ und Mitarbeitern enthält die Menschenhaut verschiedene Enzyme.

¹ Monatsh. f. prakt. Dermat. 44; vgl. ferner: Biochemie der Haut, Jena 1913; Berl. klin. Wochenschr. 51; mit L. GOLODETZ, Dermat. Wochenschr. 56 u. 64. ² Bioch. Journ. 18. ³ Bioch. Zeitschr. 147.

Von einem gewissen Interesse bleibt immerhin der Gehalt solcher Gebilde an Schwefel und an Mineralstoffen. Einige Angaben über den Schwefel- und Zystingehalt solcher Gebilde findet man in dem Vorigen (S. 88 u. 89) und zu dem dort Erwähnten ist in diesem Zusammenhange nur hinzuzufügen, daß nach den Untersuchungen von A. RUTHERFORD und HAWK¹ der Schwefelgehalt der Menschenhaare wenigstens bei der kaukasischen Rasse höher bei Männern als bei Frauen ist, und ferner, daß die roten Haare unabhängig von Rasse und Geschlecht den höchsten Schwefelgehalt haben. Die Haare hinterlassen bei ihrer Verbrennung ziemlich viel Asche, deren Menge in Menschenhaaren zwischen 2,6 und 16⁰/₁₀₀ schwankt, in Tierhaaren aber viel größer, bis zu 71⁰/₁₀₀ (Rehhaare), sein kann. Die Asche besteht aus reichlichen Mengen Alkali- und Kalziumsulfat, dessen Schwefel wohl hauptsächlich von der organischen Substanz herrührt, aus welchem Grunde auch die Angaben über die Zusammensetzung der Haarasche wenig zuverlässig werden. Kalzium kommt jedenfalls in großer Menge vor, sowohl als Phosphat wie als Karbonat, und zwar am reichlichsten in den weißen Haaren. Die Menge des Eisenoxydes in den Menschenhaaren in 1000 g Asche schwankte zwischen 42,2 in blonden und 108,7 in braunen, und die der Kieselsäure zwischen 66,1 in schwarzen und 424,6 g in roten Haaren (BAUDRIMONT).

Nach den Bestimmungen von M. GONNERMANN war der Gehalt der Haare an Kieselsäure ein recht wechselnder, nämlich (auf 1000 g Asche berechnet) in goldblonden weiblichen Haaren 26,1, in rotblonden Mädchenhaaren 44,4, in kastanienbraunen weiblichen 74,4 und in braunroten, resp. hell- und hochroten Haaren von Männern und Knaben 208—230,8 g. Die Asche von Schafwolle enthält 310⁰/₁₀₀ Kieselsäure. Die Federn sind reich an Kieselsäure, besonders die Federn der körnerfressenden Vögel. Der Gehalt an Kieselsäure betrug nach v. GORUP-BESANEZ² bei Körnerfressern 400 und bei Fleisch-, Beeren- oder Insektenfressern nur 270⁰/₁₀₀ von der Gesamtasche. Die größte Menge fand GONNERMANN bei der Ringeltaube, nämlich in der Asche von den Kielen 600 und in der von den Fahnen der großen Schwungfedern rund 773⁰/₁₀₀. Die Kieselsäure kommt nach DRECHSEL in den Federn wenigstens zum Teil in organischer Bindung als Ester eines zweiwertigen Alkohols, C₃₄H₆₀O₂, vor, während sie dagegen nach C. CERNÝ³ nur als eine zufällige Verunreinigung anzusehen ist. Diese letztgenannte Annahme scheint jedoch unhaltbar zu sein. Tonerde kommt nach GONNERMANN² ebenfalls in Vogelfedern vor.

Die Haut und die Hautgebilde enthalten ferner Fluor. A. GAUTIER und P. CLAUSMANN⁴ fanden pro 1000 g frischen Hautgewebes bei Erwachsenen 16 bis 19 und beim neugeborenen Kind 6,66 mg. In der Epidermis eines 74jährigen Mannes fanden sie 146, in schwarzen Menschenhaaren 150, in blonden 113, in grauen 53,2 und in Nägeln 80 mg.

Nach GAUTIER und BERTRAND⁵ kommt auch Arsen in den Epidermisbildungen vor. Das Arsen ist nach GAUTIER von Bedeutung für die Bildung und das Wachstum derselben, und andererseits sollen die Epidermisbildungen, Haare, Nägel, Hörner und Epidermiszellen nach ihm für die Ausscheidung des Arsens von großer Bedeutung sein.

Bemerkenswert ist die von WAHLGREN und von PADTBERG⁶ erwiesene Fähigkeit der Haut, Chloride aufzunehmen. Nach ihnen stellt die Haut (beim Hunde) das wichtigste Chlordepot dar, welches bei vermehrter Zufuhr von Chloriden diese zu speichern und im Bedarfsfalle wieder abzugeben vermag.

¹ Journ. of biol. Chem. 3. ² Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl., S. 660 u. 661; BAUDRIMONT ebenda; GONNERMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 99 u. 102. ³ E. DRECHSEL, Zentralbl. f. Physiol. 11, 361; C. CERNÝ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 62. ⁴ Compt. Rend. 156. ⁵ GAUTIER, Compt. Rend. 129, 130, 131; BERTRAND ebenda 134. ⁶ WAHLGREN, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 61; PADTBERG ebenda 63.

Die Hautgebilde der Evertebraten sind in einzelnen Fällen Gegenstand chemischer Untersuchungen gewesen, und auch bei diesen Tieren hat man mehrere Substanzen gefunden, welche einer, wenn auch weniger eingehenden Besprechung wert sein dürften. Unter diesen Stoffen sind besonders das im Mantel der Tunikaten gefundene Tunizin und das in den Kutikulargebilden der rückgratlosen Tiere sehr verbreitete Chitin hervorzuheben.

Tunizin. Nach den Untersuchungen von AMBRONN scheint die Zellulose in dem Tierreiche bei Arthropoden und Mollusken ziemlich verbreitet vorzukommen. Als Bestandteil der Mäntel der Tunikaten ist sie schon lange bekannt, und diese animalische Zellulose wurde von BERTHELOT Tunizin genannt. Nach den Untersuchungen von WINTERSTEIN scheint kein bestimmter Unterschied zwischen Tunizin und vegetabilischer Zellulose zu bestehen. Beim Sieden mit verdünnter Säure liefert das Tunizin, wie FRANCHIMONT und WINTERSTEIN gezeigt haben, Glukose. Durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure auf Tunikatenzellulose erhielten ABDERHALDEN und ZEMPLÉN Oktoazetylzellobiose, was wiederum auf die Verwandtschaft mit Pflanzenzellulose hinweist. Die Identität von Tunizin und vegetabilischer Zellulose ist neuerlich von R. O. HERZOG und H. W. GONELL¹ auf röntgenspektrographischem Wege bewiesen worden.

Chitin ist bei Wirbeltieren nicht gefunden worden. Bei den Evertebraten soll es in mehreren Tierklassen vorkommen; hauptsächlich kommt es jedoch bei Kephelopoden (Sepienschulpen) und vor allem bei den Arthropoden, bei welchen es den organischen Hauptbestandteil der Schalen usw. darstellt, vor.

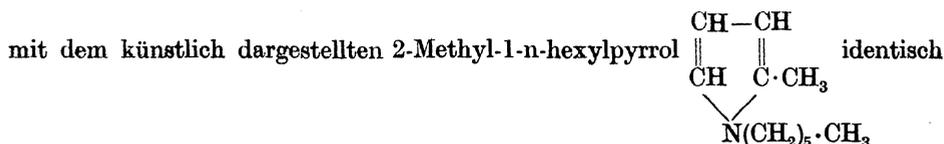
Im Pflanzenreiche hat man (GILSON, WINTERSTEIN)² es in Pilzen gefunden. Ob es zwei oder mehrere Chitine oder nur ein solches gibt, ist eine umstrittene Frage (KRAWKOW, ZANDER, WESTER)³. Ebenso ist man über die Formel desselben nicht einig (SUNDWIK, ARAKI, BRACH)⁴.

Das Chitin ist nach der allgemeinen Ansicht Azetylglukosamin, und die strittigen Angaben gelten wesentlich der Anzahl der Azetyl- und Glukosamingruppen. Nach SCHMEDEBERG rühren diese strittigen Angaben daher, daß infolge der verschieden starken Eingriffe bei der Darstellung eine verschiedene Anzahl von Azetylgruppen sich abspalten kann. Durch Zusammenstellung der zuverlässigsten Analysen verschiedener Forscher konnte er zeigen, daß man Chitine dargestellt hat, die auf je 4 Glukosamingruppen resp. 6, 5, 4 oder 3 Azetylmoleküle enthielten, die aber alle wegen ihrer Schwerlöslichkeit in Wasser, verdünnten Säuren oder Alkalien und ihrer Färbungen mit Jod als Chitine aufzufassen sind. Von diesen ist nach SCHMEDEBERG nur das Hexazetylglukosamin von der Formel $C_{36}H_{60}N_4O_{24}$ das genuine, tierische Chitin.

Als Azetylglukosamin liefert das Chitin, wie LEDDERHOSE zuerst gezeigt hat, bei Kochen mit Mineralsäuren zuletzt Glukosamin und Essigsäure. Hierbei können Zwischenstufen entstehen, und als Spaltungsprodukte erhielten S. FRÄNKEL und A. KELLY⁵ und auch OFFER Azetylglukosamin $(C_6H_{12}NO_5)COCH_3$ und Azetyldiglukosamin $(C_{12}H_{22}N_2O_9)COCH_3$, und sie betrachteten das Chitin als ein polymeres Monoazetyldiglukosamin.

Nach P. KARRER⁶ und Mitarbeitern soll dagegen dem Bau des Chitins nicht Diglukosamin-, sondern miteinander verknüpfte Glukosaminmoleküle zugrunde liegen. Bei Destillation von Chitin mit Zinkstaub erhielten sie ein Öl, welches hauptsächlich aus Pyrrolverbindungen bestand und aus dem sie ein, Chitopyrrol genanntes, Pyrrolderivat isolieren konnten. Das Chitopyrrol, welches

¹ AMBRONN, MALYS Jahresb. 20; BERTHELOT, Annal. de Chim. et Phys. 56; Compt. Rend. 47; FRANCHIMONT, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 12; WINTERSTEIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18; ABDERHALDEN und ZEMPLÉN ebenda 72; HERZOG und GONELL ebenda 141. ² GILSON, Compt. Rend. 120; WINTERSTEIN, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 27 u. 28. ³ KRAWKOW, Zeitschr. f. Biol. 29; ZANDER, PFLÜGERS Arch. 66; WESTER, Chem. Zentralblatt 1909, II. ⁴ SUNDWIK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 5; ARAKI ebenda 20; BRACH, Bioch. Zeitschr. 38. ⁵ FRÄNKEL und KELLEY, Monatsh. f. Chem. 23. ⁶ Hevetie chim. Acta 5 u. 7, zit. nach Chem. Zentralbl. 1923, I und 1925, I.



ist, enthält zwei durch N verknüpfte Glukosaminreste, woraus gefolgert wird, daß die Verknüpfung der einzelnen Glukosamingruppen im Chitin ebenfalls durch die N-Atome bewirkt ist, ohne daß damit behauptet wird, daß alle Glukosaminreste so gebunden sind. Da man nicht weiß, aus wie vielen Glukosamin- und Azetylgruppen das Chitin aufgebaut ist, läßt sich gegenwärtig nichts Sicheres über die Struktur desselben aussagen.

Beim Erhitzen mit Alkali und ein wenig Wasser auf 180° gibt das Chitin, wie HOPPE-SEYLER und ARAKI fanden, unter Abspaltung von Essigsäure Chitosan, eine dem Chitin ähnelnde, aber in verdünnten Säuren lösliche Substanz, welche ebenfalls Azetylgruppen und Glukosamin enthält. Das Chitosan, welches v. FÜRTH und RUSSO¹ als kristallisierende Chlorwasserstoffsäureverbindung und E. LOEWY als kristallisierendes Sulfat erhielten, ist nach dem letzteren ein polymeres Monoazetyldiglukosamin mit mindestens zwei Monoazetyldiglukosamingruppen. Nach v. FÜRTH und RUSSO liefert es durch Säurespaltung 25% Essigsäure und 60% Glukosamin. Nach sowohl den letztgenannten Forschern wie H. BRACH soll das Chitosan mindestens 4 Glukosamingruppen enthalten. Der gesamte Stickstoff des Chitosans kann unter Bildung von Chitose durch salpetrige Säure abgespalten werden.

Die gewöhnliche Ansicht, daß das Chitin Azetylglukosamin sei, soll nach S. MERGULIS² unrichtig sein und von Fehlern in der Darstellungsmethode herrühren. Nach ihm ist es kein Azetylglukosamin, sondern besteht aus Glukosamin, Glukose und einem stickstoffhaltigen Stoffe unbekannter Art.

Aus einem Pilze (einer Lycoperdonart) haben Y. KOTAKE und Y. SERA³ einen, dem Chitin verwandten Stoff, von ihnen Lykoperdin (α und β) genannt, isoliert, welcher die Biuretreaktion gibt und bei der Hydrolyse 90% Glukosamin und etwa 14% Ameisensäure lieferte.

In trockenem Zustande ist das Chitin eine weiße, spröde Masse von der Form der ursprünglichen Gewebsbestandteile. In siedendem Wasser, in Alkohol, Äther, Essigsäure, verdünnten Mineralsäuren und verdünnten Alkalien ist es unlöslich. Von konzentrierten Säuren wird es gelöst. Von kalter konzentrierter Salzsäure wird es ohne Zersetzung gelöst, von siedender Salzsäure wird es zersetzt. Zu Jod oder zu Jod und Schwefelsäure verhalten sich die Chitine etwas verschieden, indem einige von ihnen rotbraun, bzw. blau oder violett, andere dagegen nicht gefärbt werden (KRAWKOW).

Das Chitin kann aus Insektenflügeln oder aus Hummer- und Krebspanzern, aus den letzteren nach vorgängiger Extraktion der Kalksalze mit einer Säure, leicht hergestellt werden. Man kocht die Flügel oder Schalen mit Alkalilauge, bis sie weiß geworden sind, wäscht dann mit Wasser, darauf mit verdünnter Säure und Wasser aus. Die letzten Reste von Farbstoffen können mit Permanganat zerstört werden. Den Überschuß des letzteren entfernt man mit verdünnter Bisulfitlösung, wäscht darauf mit Wasser und extrahiert mit Alkohol und Äther.

Hyalin nennt man den organischen Hauptbestandteil der Wand der Echinokokkuszystensäcke. In den älteren, mehr durchsichtigen Blasen ist es ziemlich frei von Mineralstoffen, in jüngeren Blasen soll es dagegen eine größere Menge (16%) Kalksalze (Karbonate, Phosphate und Sulfate) enthalten.

Die Zusammensetzung ist nach LÜCKE⁴:

	C	H	N	O
Für ältere Blasen	45,3	6,5	5,2	43,0
Für jüngere Blasen	44,1	6,7	4,5	44,7

¹ HOFMEISTERS Beiträge 8. Bezüglich der Chitinliteratur wird übrigens auf SCHMIEDEBERG, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 87 hingewiesen. ² Amer. Journ. of Physiol. 43. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 88. ⁴ VIRCHOWS Arch. 19.

Das obengenannte Hyalin besteht nach SCHMIEDEBERG¹ aus Proteinsubstanz und Hyaloidin, welches letzteres nach ihm 2 Mol. Glukosamin, 2 Mol. einer nicht sicher bekannten Hexose und 1 Mol. Essigsäure enthält.

Die Farbstoffe der Haut und der Horngebilde sind verschiedener Art, aber nur wenig studiert. Die in dem MALPIGHISCHEN Schleimnetz, besonders bei Negern, und in den Haaren vorkommenden schwarzen oder braunen Pigmente gehören zu der Gruppe von Farbstoffen, welchen man den Namen Melanine gegeben hat.

Melanine. Mit diesem Namen hat man mehrere verschiedenartige, in Haut, Haaren, Chorioidea, Sepia, gewissen pathologischen Neubildungen, Blut und Harn bei Krankheiten vorkommende, amorphe, schwarze oder braune Pigmente bezeichnet, welche in Wasser, Alkohol, Äther, Chloroform und gewöhnlich auch in verdünnten Säuren unlöslich sind. Von den eigentlichen nativen Melaninen hat man zu unterscheiden die beim Sieden der Eiweißstoffe mit Mineralsäuren entstehenden, braunen oder schwarzen Produkte, welche man Melanoidine oder Melanoidinsäuren (SCHMIEDEBERG) genannt hat, und deren Beziehungen zu den echten Melaninen noch nicht hinreichend erforscht sind.

Die durch Hydrolyse mit Säure aus Proteinen erhaltenen Melanoidine sind unlöslich in verdünnter Säure, aber mehr oder weniger leicht löslich in verdünntem Alkali. Die eigentlichen Melanine zeigen dagegen ein verschiedenes Verhalten zu Alkalien. Von den Melaninen sind nämlich einige, wie das Sarkomelanin SCHMIEDEBERGS, das Pigment der Negerhaare und der schwarzen Federn (GORTNER), wie auch das der melanotischen Geschwülste von Pferden, das Hippomelanin, in Alkalien schwer oder nicht löslich. Andere dagegen, wie das Melanin der schwarzen Schafswolle und der Farbstoff gewisser pathologischen Geschwülste beim Menschen, das Phymatorhusin, sind in Alkalien leicht löslich. Die Melanine sind, wie oben gesagt, im allgemeinen unlöslich in verdünnten Mineralsäuren, sogar in konzentrierter Chlorwasserstoffsäure. Aus schwarzer Schafswolle isolierte jedoch GORTNER² ein Melanin, welches in Essigsäure und verdünnter Mineralsäure löslich war (vgl. weiter unten).

Unter den Melaninen sind einige, wie das Chorioidealpigment, schwefelfrei (LANDOLT u. a.); andere dagegen, wie das Sarkomelanin und das Pigment der Haare (SIEBER), sind ziemlich reich an Schwefel (2–4%), während das in gewissen Geschwülsten und im Harn (NENCKI und BERDEZ, K. MÖRNER) gefundene Phymatorhusin sehr reich an Schwefel (8–10%) ist. Neuerlich hat H. HEINLEIN³ nach einer Methode, welche die Verunreinigung mit Eiweiß ausschließen soll, Hippomelanin und Sarkomelanin dargestellt. Jenes enthielt 1,44, dieses 2,29% Schwefel bei einem Gehalte von resp. 9,38 und 8,44% Stickstoff. Ob das in mehreren Melaninen, besonders in dem Phymatorhusin, gefundene Eisen dem Melaninmoleküle angehört oder nur als Beimengung vorkommt, ist eine, mit Rücksicht auf die Frage, ob diese Pigmente aus dem Blutfarbstoffe entstehen, viel diskutierte, aber noch streitige Frage.

Nach NENCKI und BERDEZ ist das aus melanotischen Geschwülsten von ihnen isolierte Pigment, das Phymatorhusin, nicht eisenhaltig und es soll nach ihnen nicht ein Derivat von dem Hämoglobin sein. K. MÖRNER und später auch BRANDL und L. PFEIFFER fanden dagegen das fragliche Pigment eisenhaltig und betrachteten es als ein Derivat des Blutfarbstoffes. Das von SCHMIEDEBERG analysierte Sarkomelanin (aus einer sarkomatösen Leber) enthielt 2,7% Eisen, welches wenigstens zum Teil fest organisch gebunden war und durch verdünnte Salzsäure nicht vollständig entzogen werden konnte. Auch die durch Alkaliwirkung aus diesem Melanin von SCHMIEDEBERG dargestellte Sarkomelaninsäure enthielt 1,07% Eisen. Das von ZDAREK und v. ZEYNEK untersuchte Sarkomelanin war ebenfalls eisenhaltig, mit 0,4% Eisen. WOLFF stellte aus einer melanotischen Leber zwei Pigmente dar, von denen indessen das eine offenbar denaturiert war. Das andere, welches in

¹ Festschr. f. O. MADELUNG, zit. nach MALYS Jahresb. 46. ² Journ. of biol. Chem. 8; Bioch. Bulletin 1, 1911 und Journ. of Americ. chem. Soc. 35. ³ Bioch. Zeitschr. 154.

Sodalösung löslich war, enthielt 2,51% Schwefel und 2,63% Eisen, welches durch 20%ige Salzsäure größtenteils abgespaltet werden konnte. Aus einer anderen Leber erhielt er dagegen ein eisenfreies Melanin mit 1,67% Schwefel. Aus diesem Melanin erhielt er durch Brombehandlung einen hydroaromatischen Körper, der dem Xyliton (einem Kondensationsprodukte des Azetons) verwandt war. Ein ähnliches Produkt hat man aber weder aus Haarpigment (SPIEGLER) noch aus Hippomelanin (v. FÜRTH und JERUSALEM) erhalten¹. Aus dem Hippomelanin haben O. RIESSER und P. RONA² durch Behandlung mit H₂O₂ Guanidin darstellen können, was dagegen J. ADLER-HERZMARK³ nicht gelang.

Die Schwierigkeiten, welche einer Isolierung und Reindarstellung der Melanine im Wege stehen, hat man in einigen Fällen nicht überwinden können, während es in anderen Fällen fraglich ist, ob nicht das zuletzt erhaltene Endprodukt infolge der tiefgreifenden chemischen Reinigungsprozeduren von anderer Zusammensetzung als der ursprüngliche Farbstoff gewesen sei. Die Elementaranalysen haben auch sehr schwankende Werte für verschiedene Melanine ergeben, nämlich 48–60% Kohlenstoff und 8–14% Stickstoff. Unter solchen Umständen und da es offenbar eine große Anzahl von Melaninen verschiedener Zusammensetzung gibt, ist eine Zusammenstellung der bisher ausgeführten Analysen verschiedener Melaninpräparate von wenig Interesse.

GORTNER unterscheidet zwei verschiedene Gruppen von Melaninen. Die eine, zu welcher das von ihm isolierte Melanin der Schafswolle gehört, ist löslich in sehr verdünnter Säure, ist von Proteinnatur und wird von ihm Melanoproteine genannt. Bei der Einwirkung von starkem Alkali wird der Gehalt an Stickstoff und Wasserstoff stark vermindert und der Gehalt an Kohlenstoff vermehrt. Das neue Melanin ist nun unlöslich in verdünnter Säure, wie die zweite Gruppe der Melanine. In ungefähr ähnlicher Weise verhielt sich ein von W. J. YOUNG aus Menschenhaut mit verdünntem Alkali ausgelöstes Melanin, welches bei fortgesetzter Alkalieinwirkung in ein in verdünnter Säure unlösliches Melanin verwandelt wurde. Das Melanoprotein (GORTNER) lieferte bei der Hydrolyse mit Chlorwasserstoffsäure neben Aminosäuren ein in Säuren unlösliches kohlenstoffreicheres, schwarzes Pigment. Das von PIETTRE⁴ isolierte Melanin aus sarkomartigen Tumoren vom Pferde lieferte bei der Alkalihydrolyse Aminosäuren und ein viel kohlenstoffreicheres und stickstoffärmeres Melanin, ein Melanin. Ähnlich verhielt sich das Sepienmelanin und auch mittelst Tyrosinase künstlich dargestelltes Melanin. Das Melanin ist nach ihm zusammengesetzt aus einer Eiweißgruppe und einem Farbstoffrest, der in Säuren unlöslich ist.

Die Abbauprodukte der Melanine oder Melanoidine sind noch gar zu wenig bekannt, um sichere Schlüsse bezüglich des Ursprunges dieser Stoffe zu erlauben. Da es unzweifelhaft mehrere verschiedenartige Melanine gibt, kann dieser Ursprung auch ein verschiedener sein. Für die eisenhaltigen Melanine kann eine Abstammung aus dem Blutfarbstoffe nicht ohne weiteres in Abrede gestellt werden. Für andere scheint dagegen ein solcher Ursprung fast sicher ausgeschlossen zu sein, und dies gilt z. B. von den eisenfreien Haar- und Chorioidealpigmenten, welche nach SPIEGLER kein Hämopyrrol liefern. Mehrere Melanine, und dies gilt auch für die bei der Eiweißhydrolyse mit Säuren entstehenden Melanoidine (SAMUELY), liefern in der Kalischmelze Indol oder Skatol und eine Pyrrolsubstanz, während das Hippomelanin nach v. FÜRTH und JERUSALEM hierbei allerdings einen fäkalen Geruch abgibt, aber kein Indol oder Skatol liefert. Charakteristischer als diese zwei letztgenannten Stoffe ist übrigens nach v. FÜRTH

¹ Die Literatur über Melanine findet man bei SCHMIEDEBERG, Elementarformeln einiger Eiweißkörper usw., Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 39; ferner bei KOBERT, Wiener Klinik 27 (1901), SPIEGLER, HOFMEISTERS Beiträge 4; besonders aber bei O. v. FÜRTH, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 15, 1904, S. 617; vgl. auch v. FÜRTH und E. JERUSALEM, HOFMEISTERS Beiträge 10. ² Zeitschr. f. physiol. Chem. 57, 61 u. 109. ³ Bioch. Zeitschr. 49. ⁴ GORTNER l. c. und Bull. Soc. chim. de France (4) 11; YOUNG, Bioch. Journ. 15; PIETTRE, Compt. Rend. 153 und Congrès internat. de Pathol. Comparée, Paris 1912.

eine phenolartige Substanz, die in kleiner Menge auftritt und mit Eisenchlorid eine blauschwarze Färbung gibt.

Als die Muttersubstanzen der Melanine oder der Farbstoffkerne derselben betrachtet man wohl allgemein die zyklischen Komplexe verschiedener Art in den Eiweißstoffen (SAMUELY, v. FÜRTH u. a.), und eine solche Annahme hat namentlich in dem Verhalten des Tyrosins zu Oxydasen eine Stütze erhalten. Man hat nämlich gefunden, daß bei der Einwirkung von einer pflanzlichen Oxydase, der BERTRANDSchen Tyrosinase, auf Tyrosin farbige Produkte und zuletzt melaninähnliche Substanzen gebildet werden. Daß auch im Tierreiche, bei Insekten und Sepien, in melanotischen Tumoren und in pigmentierter Haut ähnlich wirkende Tyrosinasen vorkommen, haben dann v. FÜRTH mit SCHNEIDER und H. PRIBRAM, GESSARD, NEUBERG, DEWITZ u. a.¹ gezeigt; und in weiterer Verfolgung dieser Verhältnisse haben v. FÜRTH und JERUSALEM und H. HEINLEIN aus Tyrosin künstliches Melanin dargestellt, welches eine recht gute Übereinstimmung mit dem Hippomelanin und Sarkomelanin zeigte.

Tryptophan- und Melaninbildung. Als Muttersubstanz der Melanine hat man auch das Tryptophan bezeichnet, indem es bei Oxydation schwarzbraune oder schwarze Pigmente geben kann. Bei der durch Säurehydrolyse von Proteinen erzeugten Bildung von Melanoidinen spielt es eine wichtige Rolle ebenso wie das Tyrosin. Bei Gegenwart von Kohlehydraten enthalten diese Melanoidine allem Anscheine nach auch Huminsubstanzen. Nach G. HOLM und R. GORTNER² entsteht bei Gegenwart von Formaldehyd und Sieden mit Säure aus dem Tryptophan ein unlöslicher, aus dem Tyrosin ein löslicher melanoidin- oder humusähnlicher Stoff. Eine andere Muttersubstanz der Hautfarbstoffe ist, wie schon oben Kapitel 7 erwähnt wurde, das Dioxyphenylalanin (Dopa), welches durch ein besonderes Enzym, die Dopaoxydase, in Melanin übergeführt wird (BLOCH). Dieses Enzym soll nach BLOCH³ die Farbe der Haare bedingen, und das Ergrauen der Haare im Alter soll durch das Verschwinden dieser Oxydase bedingt sein. Über das Vorkommen und die Bedeutung der Dopaoxydase sind jedoch die Ansichten geteilt und weitere Untersuchungen sind erwünscht.

Adrenalin und Pyrrole als Melaninbildner. NEUBERG und JÄGER⁴ haben aus melanotischen Geschwülsten Extrakte dargestellt, welche aus Adrenalin einen schwarzen Farbstoff bildeten, und endlich ist daran zu erinnern, daß SACCARDI⁵ in zahlreichen Arbeiten gezeigt hat, daß Pyrrol und Pyrrol-derivate, nicht nur auf chemischem Wege sondern auch in den Tierkörper eingeführt, Melanine oder Melanogene bilden können. Da Melanin ein Sammelname für Farbstoffe verschiedener, noch nicht hinreichend bekannter Art ist und da Ähnliches für die künstlichen Melanine gilt, sind weitere Untersuchungen auf diesem Gebiete unbedingt erforderlich, bevor man eine bestimmte Ansicht in der Melaninfrage sich bilden kann.

Im Anschlusse an die Farbstoffe der Menschenhaut mögen auch einige, in Haut oder Epidermismbildungen von Tieren gefundene oder durch besondere Drüsen abgesonderte Pigmente hier abgehandelt werden.

Die prachtvolle Farbe der Federn mehrerer Vögel rührt in gewissen Fällen von rein physikalischen Verhältnissen (Interferenzphänomenen), in anderen dagegen von Farbstoffen verschiedener Art her. Ein solcher amorpher rotvioletter Farbstoff ist das 7% Kupfer enthaltende Turacin, welches schon im Kapitel 5 zusammen mit anderen Porphyrinen abgehandelt worden ist. In den Vogelfedern hat KRUKENBERG⁶ eine große Anzahl von Farbstoffen, wie Zoonerythrin, Zoofulvin, Turakoverdin, Zoorubin, Psittakofulvin und andere, die hier nicht alle aufgezählt werden können, gefunden.

¹ G. BERTRAND, *Compt. Rend.* **122**. Die übrige Literatur findet man bei v. FÜRTH und JERUSALEM, *HOFMEISTERS Beiträge* **10**. ² *Journ. of Amer. chem. Soc.* **42**. ³ Vgl. Fußnote 5, S. 299 und *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis* **135**. ⁴ NEUBERG, *VIRCHOWS Arch.* **192**; JÄGER ebenda **198**. ⁵ Vgl. *Ref. in Chem. Zentralbl.* **1921**, III, S. 822; **1923**, III, S. 466; **1924**, II, S. 275 und *Bioch. Zeitschr.* **132**. ⁶ Vgl. *Physiol. Studien*, Abt. 5 und (2. Reihe) Abt. 1, S. 161, Abt. 2, S. 1 und Abt. 3, S. 128.

Tetronerythrin hat WURM den roten, amorphen, in Alkohol und Äther löslichen Farbstoff genannt, welcher in dem roten warzigen Flecke über dem Auge des Auerhahns und Birkhahns vorkommt und welcher auch bei den Evertebraten sehr verbreitet sein soll (HALLIBURTON, DE MEREJKOWSKI, MAC MUNN). In den Schalen von Krebsen und Hummern findet sich außer dem Tetronerythrin (MAC MUNN) ein blauer Farbstoff, das Zyanokristallin, welches von Säuren wie auch von siedendem Wasser rot wird. Hämatorporphyrin soll auch nach MAC MUNN in den Integumenten gewisser niederer Tiere vorkommen. Der in den Flossen von dem Fische *Crenilabrus pavo* vorkommende blaue Farbstoff ist nach v. ZEYNEK¹ ein Chromoproteid.

Bei gewissen Schmetterlingen (den Pieriden) besteht, wie HOPKINS² gezeigt hat, das weiße Pigment der Flügel aus Harnsäure und das gelbe aus einem Harnsäurederivate, der Lepidotsäure, welche beim Erwärmen mit verdünnter Schwefelsäure eine purpurfarbene Substanz, das Lepidoporphyrin, liefert. Die gelben und roten Farbstoffe der Vanessen sind dagegen nach v. LINDEN³ ganz anderer Art. Hier handelt es sich nämlich um eine dem Hämoglobin vergleichbare Verbindung zwischen Eiweiß und einem Farbstoffe, welcher dem Bilirubin und Urobilin nahe steht.

Im Anschluß an die nun genannten Farbstoffe mögen auch einige andere, bei gewissen Tieren (wenn auch nicht in den Hautbildungen) gefundene Farbstoffe hier besprochen werden.

Die **Karminsäure** oder der rote Farbstoff der Koehenille gibt nach LIEBERMANN und VOSWINCKEL⁴ bei der Oxydation Koehenillesäure, $C_{10}H_8O_7$, und Kokzinsäure, $C_8H_8O_5$, die erstere Tri-, die letztere Dikarbonsäure des m-Kresols. Die prachtvoll purpurfarbige Lösung des karminsäuren Ammoniaks hat wie das Oxyhämoglobin zwei Absorptionsstreifen zwischen D und E. Diese Streifen liegen jedoch näher an E und näher aneinander und sie sind weniger scharf begrenzt. Purpur nennt man das eingetrocknete, durch die Einwirkung des Sonnenlichtes purpurviolett gefärbte Sekret der sog. „Purpurdrüse“ in der Mantelwand einiger Murex- und Purpuraarten. Nach P. FRIEDLÄNDER⁵ ist der Farbstoff ein Bromderivat des Indigo, und zwar Dibromindigo.

Unter den übrigen bei Evertebraten gefundenen Farbstoffen sind hier zu nennen: Blaues Stentorin, Aktiniochrom, Bonellin, Polyperthrin, Pentakrinin, Antedonin, Krustaceorubin, Janthinin und Chlorophyll.

Der **Hauttalg** ist, frisch abgesondert, eine ölige, halbflüssige Masse, welche auf der Hautoberfläche zu einem schmierigen Talg erstarrt. Der von RÖHMANN und LINSER untersuchte Hauttalg war ein Gemenge von dem Sekrete der Talgdrüsen und von Bestandteilen der Oberhaut. HOPPE-SEYLER hat in dem Hauttalge einen kaseinähnlichen Stoff nebst Albumin und Fett gefunden. Wirkliches Fett kommt jedoch nach RÖHMANN und LINSER nur in geringer Menge vor. Bei der Saponifikation gibt der Hauttalg ein Öl, Dermoolin, welches reichlich Jod bindet, und einen anderen Stoff, das Dermozerin, welches bei 64–65° C schmilzt, in reichlicher Menge in Dermoidzysten sich vorfindet und dessen Identität mit dem von v. ZEYNEK als Zetylkalkohol bezeichneten Bestandteil dieser Zysten wahrscheinlich erschien. Nach AMESSEDER ist indessen das Dermozerin keine reine Substanz, und der aus Dermoidzystenfett erhaltene, als Zetylkalkohol bezeichnete Stoff ist nach ihm ein der Arachinsäure entsprechender Eikosylalkohol, $C_{20}H_{42}O$. Bei der Oxydation der Dermoidalkohole erhielt J. MUCK eine einbasische Säure von der Formel $C_{19}H_{34}O_4$. In der Vernix caseosa kommt Cholesterin reichlich vor. RUPPEL⁶, welcher in der Vernix caseosa im Durchschnitt 348,52/100 Wasser und 138,72/100 Ätherextrakt fand, hat auch das Vorkommen von Isocholesterin in ihr angegeben. Diese Angabe wird indessen von UNNA⁷ bekämpft. Nach ihm kommt Isocholesterin weder in dem Vernixfette noch überhaupt in irgend einem Hautfette des Menschen vor, dagegen enthalten alle Arten von Hautfett Cholesterin.

¹ WURM, zit. nach MALYS Jahresb. 1; HALLIBURTON, Journ. of Physiol. 6; MEREJKOWSKI, Compt. Rend. 93; MAC MUNN, Proc. Roy. Soc. 1883 und Journ. of Physiol. 7; v. ZEYNEK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 34 u. 36; Wien. Sitz.-Ber. 121, 1912 und Monatsh. f. Chem. 34. ² Phil. trans. London 186. ³ PFLÜGERS Arch. 98. ⁴ Ber. d. deutsch. chem. Gesellschaft 30. ⁵ Ebenda 42. ⁶ HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem., S. 760; LINSER bei RÖHMANN, Zentralbl. f. Physiol. 19, 317; siehe auch LINSER, Ref. ebenda 18, 473 aus Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1904; RUPPEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 21; FR. AMESSEDER ebenda 52; L. v. ZUMBUSCH ebenda 59; MUCK ebenda 122. ⁷ P. G. UNNA, Monatsh. f. prakt. Dermatol. 45.

Nach UNNA und L. GOLODETZ¹ sind die Sekretfette (der Haut) wie Fußknäulfett und Hauttalg reich an Oxycholesterin, während die Zellenfette der Oberhaut kein Oxycholesterin enthalten. Eine Ausnahme bildet der Nagel, welcher ziemlich viel Oxycholesterin enthält.

Daran erinnernd, daß nach einer allgemein verbreiteten Ansicht das der Pflanzenepidermis zugehörige Wachs als Schutzmittel für die inneren Teile der Früchte und Pflanzen diene, hat LIEBREICH² die Vermutung ausgesprochen, daß gerade die Verbindung der fetten Säuren mit einatomigen Alkoholen als Grund der größeren Resistenzfähigkeit des Wachses gegenüber derjenigen der Glycerinfette anzusehen sei. In ähnlicher Weise glaubt er, daß die Cholesterinfette im Tierreiche die Rolle eines Schutzfettes übernehmen, und er behauptet auch, in der menschlichen Haut und den Haaren, in Vernix caseosa, Fischbein, Schildplatt, Kuhhorn, Federn und Schnäbeln mehrerer Vögel, Stacheln vom Igel und Stachelschwein, Huf und Kastanien der Pferde usw. Cholesterinfett nachgewiesen zu haben. Er zieht hieraus den Schluß, daß die Cholesterinfette stets in Verbindung mit der keratinösen Substanz auftreten und daß das Cholesterinfett, wie das Wachs bei den Pflanzen, zum Schutz der tierischen Oberfläche dient. Unter den von UNNA untersuchten Hautfetten enthielten alle, bis auf das Epidermisfett, neben Cholesterin mehr oder weniger große Mengen Cholesterinester. Das Epidermisfett dagegen war fast frei von Estern und enthielt hauptsächlich nur freies Cholesterin.

In der von Psylla Alni sezernierten fettartigen Schutzsubstanz hat SUNDWIK³ den Psyllaalkohol, $C_{33}H_{68}O$, gefunden, welcher dort als Ester in Verbindung mit der Psyllasäure, $C_{32}H_{65}COOH$, sich vorfindet. Dieser Alkohol soll nicht identisch mit dem von ihm im Wachs der Hummeln gefundenen sein.

Das Cerumen ist ein Gemenge des Sekretes der im knorpeligen Teile des äußeren Gehörganges vorkommenden Talg- und Schweißdrüsen. Es enthält Seifen und Fett, Fettsäuren, Cholesterin und Eiweiß und enthält außerdem einen roten, in Alkohol löslichen, bitterschmeckenden Stoff⁴.

Das Präputialsekret, Smegma praeputii, enthält überwiegend Fett, ferner Cholesterin und angeblich auch Ammoniakseifen, die vielleicht von zersetztem Harne herrühren. Desselben Ursprunges sind vielleicht auch die im Smegma des Pferdes gefundenen Stoffe: Hippursäure, Benzoesäure und Kalziumoxalat.

Zu dem Präputialsekrete kann auch das aus zwei eigentümlichen Drüsensäckchen in das Präputium des Bibers ausgeschiedene Bibergeil, Castoreum, gerechnet werden. Dieses ist ein Gemisch von Eiweiß, Fett, Harzen, Spuren von Phenol (flüchtigem Öl) und einem stickstofffreien, seiner Zusammensetzung nach nicht näher bekannten, aus Alkohol in vierseitigen Nadeln kristallisierenden, in kaltem Wasser unlöslichen, in siedendem dagegen etwas löslichen Stoff, dem Kastorin.

In dem Sekrete aus den Analdrüsen der Stinktiere hat man Butylmerkaptan und Alkylsulfide gefunden (ALDRICH, E. BECKMANN)⁵.

Das Wollfett oder der sog. Fettschweiß der Schafe ist ein Gemenge der Sekrete der Talg- und Schweißdrüsen. In dem Wasserextrakte findet sich eine reichliche Menge von Kalium, welches an organische Säuren, flüchtige und nicht flüchtige Fettsäuren, Benzoesäure, Phenolschwefelsäure, Milchsäure, Äpfelsäure, Bernsteinsäure u. a. gebunden ist. Das Fett enthält unter anderen Stoffen bisweilen, aber nicht immer, auch reichliche Mengen Ätherarten von Fettsäuren mit Cholesterin und Isocholesterin. DARMSTÄDTER und LIFSCHÜTZ haben im Wollfette auch andere Alkohole, darunter Cerylalkohol und Karnaubylalkohol, und neben Myristinsäure auch zwei Oxyfettsäuren, die Lanozerinsäure, $C_{30}H_{60}O_4$, und die Lanolpamitinsäure, $C_{16}H_{32}O_3$, gefunden. Für das Wollfett besonders charakteristische Stoffe sind angeblich, außer den zwei letztgenannten Säuren, Isocholesterin, Oxycholesterine und Karnaubylalkohol, $C_{34}H_{70}OH$. Nach RÖHMANN enthält das Wollfett einen, von ihm Lanozerin genannten Stoff, welcher das Anhydrid der obigen

¹ Bioch. Zeitschr. 20. ² VIRCHOWS Arch. 121. ³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 17, 25, 32, 53, 54 u. 72. ⁴ Vgl. LAMOIS (LANNOIS?) u. MARTZ, MALYS Jahresb. 27, 40. ⁵ ALDRICH, Journ. of exper. Medic. 1; BECKMANN, MALYS Jahresb. 26, 566.

Lanozerinsäure sein soll. Nach späteren Untersuchungen von RÖHMANN¹ ist indessen das Vorhandensein von Karnaubylalkohol nicht erwiesen und die Existenz von Isocholesterin zu bezweifeln. Eine Lanozerinsäure konnte er nicht finden, und die Karnaubasäure betrachtet er als ein Gemisch von Zerotinsäure mit C-ärmeren Fettsäuren.

Das Sekret der Bürzeldrüse der Enten und Gänse enthält einen kaseinähnlichen Stoff, ferner Albumin, Nuklein, Lezithin und Fett, aber keinen Zucker (DE JONGE). Der Hauptbestandteil ist nach RÖHMANN Oktadezylalkohol, $C_{18}H_{38}O$, welcher 40–45% des Ätherextraktes ausmacht. Die Fettsäuren sind Ölsäure, kleine Mengen Kaprylsäure, Palmitin- und Stearinsäure und optische Isomeren der Laurin- und Myristinsäure. Die Fettsäuren sind größtenteils an den Oktadezylalkohol gebunden, und dieser entsteht wahrscheinlich durch Reduktion von Stearinsäure oder Ölsäure. Das Sekret enthält auch eine dem Lanozerin nahestehende Substanz, von RÖHMANN Pennazerin genannt. In dem Hautsekrete von Salamandern und Kröten hat man giftige Stoffe bzw. Samandarin (ZALESKY, FAUST), Bufidin (JORNARA und CASALI), Bufotalin und die umstrittenen Stoffe Bufonin und Bufotenin (FAUST, BERTRAND und PHISALIX)² gefunden.

Krötensekret. Das Sekret aus den Drüsen der gewöhnlichen Kröte (*Bufo cinereus*) enthält nach den Untersuchungen von H. WIELAND³ und Mitarbeitern neben Fett, Cholesterin und anderen Stoffen eine in farblosen Nadeln kristallisierende Giftsubstanz, Bufotoxin von der Formel $C_{40}H_{62}O_{11}N_4$. Das Bufotoxin zerfällt zunächst in Bufotalin und Suberylarginin, welches letzteres, $C_{14}H_{26}O_5N_4$, durch Chlorwasserstoffsäure leicht in Korksäure, $C_8H_{14}O_4$, und Arginin, $C_6H_{14}O_2N_4$, zerlegt wird. Das Suberylarginin scheint mittelst der einen Karboxylgruppe der Korksäure an das Bufotalin gebunden zu sein. Das Bufotalin, $C_{28}H_{36}O_6$, ist ein Lakton, an welchem die Giftwirkung gebunden ist. Es steht in naher Beziehung zu dem Cholesterin und den Gallensäuren und aus ihr erhielt WIELAND eine mit der Desoxycholsäure isomere Säure, $C_{24}H_{40}O_4$, welche die 4 hydroaromatischen Ringe der Cholalsäuren enthält.

Die wirksamen Bestandteile in dem Gifte der Klapperschlange und der Brillenschlange, bzw. das Crotalotoxin und das Ophiootoxin sind von FAUST⁴ isoliert und studiert worden. Sie sind stickstofffrei, haben eine sehr ähnliche Zusammensetzung, bzw. $C_{24}H_{54}O_{21}$ und $C_{24}H_{52}O_{20}$, und werden von FAUST in die pharmakologische Gruppe der Sapotoxine eingereiht. Thalassin hat RICHERT⁵ einen von ihm entdeckten, kristallisierenden, sehr giftigen Bestandteil der Fühlfäden der Seenessel genannt.

Der Schweiß. Der unverhältnismäßig größte Teil der durch die Haut ausgeschiedenen Stoffe, deren Menge als Mittel etwa $\frac{1}{64}$ des Körpergewichtes beträgt, besteht aus Wasser. Nächst den Nieren ist auch die Haut der für die Ausscheidung des Wassers beim Menschen wichtigste Apparat. Da die Drüsen der Haut und die Nieren bezüglich ihrer Funktionen in gewisser Hinsicht einander nahestehen, können sie auch bis zu einem gewissen Grade Stellvertreter für einander sein.

Die Umstände, welche auf die Schweißabsonderung einwirken, sind sehr zahlreich, namentlich sind Temperatur, Ruhe oder Arbeit von großer Bedeutung, und die Menge des abgesonderten Schweißes muß dementsprechend sehr bedeutend wechseln können. Auch an den verschiedenen Stellen der Haut ist die Schweißabsonderung ungleich stark, und man hat angegeben, daß sie an den Wangen, der Innenseite der Hand und dem Unterarme wie 100:90:45 sich verhalten soll. Aus der ungleichen Stärke der Sekretion an verschiedenen Körperstellen folgt auch, daß man aus der von einem kleineren Teile der Körperoberfläche in einem bestimmten Zeitraume abgesonderten Schweißmenge keine Schlüsse auf die Größe der Sekretion der ganzen Körperoberfläche ziehen kann. Bei den Versuchen, die Größe der Schweißabsonderung zu bestimmen, sucht man außerdem im allgemeinen eine starke Sekretion hervorzurufen, und da die Drüsen wohl schwerlich längere Zeit mit derselben

¹ DARMSTÄDTER und LIFSCHÜTZ, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **29** u. **31**; RÖHMANN, HOFMEISTERS Beiträge **5**; Zentralbl. f. Physiol. **19**, 317 u. Bioch. Zeitschr. **77**. Vgl. ferner UNNA l. c. **45**, **18** und LIFSCHÜTZ bei UNNA ebenda S. 234. ² DE JONGE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**; RÖHMANN l. c.; ZALESKI, HOPPE-SEYLER, Med.-chem. Unters., S. 85; FAUST, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. **41**; JORNARA und CASALI, MALYS Jahresh. **3**; FAUST, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. **47** u. **49**; BERTRAND, Compt. Rend. **135**; BERTRAND und PHISALIX ebenda. ³ WIELAND und F. J. WEIL, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **46**; mit R. ALLES ebenda **55**; H. WIELAND, Sitz.-Ber. d. Bayer. Akad. d. Wiss. 1920. ⁴ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. **56** u. **64**. ⁵ PFLÜGERS Arch. **108**.

Energie arbeiten können, dürfte es wohl kaum berechtigt sein, aus den während einer kurz dauernden, stärkeren Sekretion abgesonderten Mengen die Menge des Sekretes pro 24 Stunden zu berechnen.

Eigenschaften. Der Schweiß, wie man ihn zur Untersuchung erhält, ist nie ganz rein, sondern enthält abgestoßene Epidermiszellen wie auch Zellen und Fettkügelchen aus den Talgdrüsen. Der filtrierte Schweiß ist eine klare, ungefärbte Flüssigkeit von salzigem Geschmack und einem an verschiedenen Hautpartien verschiedenen Geruch. Die physiologische Reaktion soll nach den meisten Angaben sauer sein. Unter gewissen Verhältnissen kann jedoch auch ein alkalisch reagierender Schweiß abgesondert werden (TRÜMPY und LUCHSINGER, HEUSS). Eine alkalische Reaktion kann auch von einer Zersetzung unter Ammoniakbildung herrühren. Nach einigen Forschern soll die physiologische Reaktion die alkalische sein, und eine saure Reaktion leiten diese Forscher von einer Beimengung von fetten Säuren aus der Hautsalbe her. CAMERER fand die Reaktion des menschlichen Schweißes in einigen Fällen sauer, in anderen alkalisch. MORIGGIA fand den Schweiß der Pflanzenfresser gewöhnlich alkalisch, den der Fleischfresser dagegen meistens sauer. Der Pferdeschweiß reagiert nach SMITH¹ stark alkalisch.

Physikalische Eigenschaften und Bestandteile. Das spez. Gewicht des Schweißes schwankt beim Menschen zwischen 1,001 und 1,010. Der Gehalt an Wasser ist 977,4—995,6⁰/₁₀₀, im Mittel etwa 982⁰/₁₀₀. Die Menge der festen Stoffe ist 4,4—22,6⁰/₁₀₀. Die molekulare Konzentration ist ebenfalls sehr schwankend, und die Gefrierpunktserniedrigung hängt wesentlich von dem NaCl-Gehalte ab. ARDIN-DELTEIL fand $\Delta = -0,08-0,46^{\circ}$, als Mittel 0,237⁰. BRIEGER und DIESELHORST fanden bei einem Gehalte des Schweißes von bzw. 2,9, 7,07 und 13,5⁰/₁₀₀ NaCl, Δ gleich, bzw. 0,322⁰, 0,608⁰ und 1,002⁰. TARUGI und TOMASINELLI² fanden Δ im Durchschnitt gleich 0,52⁰. Die organischen Stoffe sind Neutralfette, Cholesterin, flüchtige Fettsäuren, Spuren von Eiweiß — beim Pferde regelmäßig nach LECLERC und SMITH; beim Menschen regelmäßig nach GAUBE; nach LEUBE³ bisweilen nach heißen Bädern, bei Morbus Brightii und nach Pilokarpingebrauch — ferner Kreatinin (CAPRANICA), aromatische Oxysäuren, Ätherschwefelsäuren von Phenol und Skatoxyl (KAST)⁴, bisweilen auch von Indoxyl, und endlich Serin (vgl. S. 107), Zitronensäure⁵, Harnstoff und Harnsäure. Die Menge des Harnstoffes ist von ARGUTINSKY näher bestimmt worden. In zwei Dampfbadversuchen, in welchen im Laufe von $\frac{1}{2}$ resp. $\frac{3}{4}$ Stunden eine Menge von 225 bzw. 330 ccm Schweiß abgesondert wurden, fand er bzw. 1,61 und 1,24⁰/₁₀₀ Harnstoff. Auf den Harnstoff kamen in den zwei Versuchen von dem Gesamtstickstoffe des Schweißes bzw. 68,5 und 74,9⁰/₁₀₀. Aus den Versuchen von ARGUTINSKY, wie auch aus denen von CRAMER⁶, geht übrigens hervor, daß mit dem Schweiß ein gar nicht zu vernachlässigender Anteil des Gesamtstickstoffes zur Ausscheidung gelangen kann. Dieser Anteil betrug in einem Versuche von CRAMER bei hoher Temperatur und kräftiger Arbeitsleistung sogar 12⁰/₁₀₀, und in den Untersuchungen von ZUNTZ und Mitarbeitern über die Wirkungen des Höhenklimas sogar über 13⁰/₁₀₀. CRAMER fand auch Ammoniak in dem Schweiß. Bei Urämie und bei Anurie in der Cholera kann Harnstoff durch die Schweißdrüsen in solcher Menge abgesondert werden, daß

¹ TRÜMPY und LUCHSINGER, PFLÜGERS Arch. 18; HEUSS, MALYS Jahresb. 22; CAMERER, Zeitschr. f. Biol. 41; MORIGGIA, MOLESCHOTT, Unters. zur Naturlehre 11; SMITH, Journ. of Physiol. 11. Hinsichtlich der älteren Literatur über den Schweiß vgl. man HERMANN'S Handb. 5, Teil I, S. 421 u. 543. ² ARDIN DELTEIL, MALYS Jahresb. 30; BRIEGER und DIESELHORST, Deutsch. med. Wochenschr. 29; B. TARUGI und G. TOMASINELLI, zit. nach Physiol. Zentralbl. 22, 748. ³ LECLERC, Compt. Rend. 107; GAUBE, MALYS Jahresb. 22; LEUBE, VIRCHOWS Arch. 48 u. 50 und Arch. f. klin. Med. 7. ⁴ CAPRANICA, MALYS Jahresb. 12; KAST, Zeitschr. f. physiol. Chem. 11. ⁵ CH. LEAKE, Amer. Journ. of Physiol. 63. ⁶ ARGUTINSKY, PFLÜGERS Arch. 46; CRAMER, Arch. f. Hyg. 10.

Kristalle davon auf der Haut sich absetzen. Die Mineralstoffe bestehen hauptsächlich aus Chlornatrium mit etwas Chlorkalium, Alkalisulfat und Phosphat. Das relative Mengenverhältnis derselben ist in dem Schweiß ein ganz anderes als in dem Harn (FAVRE¹, KAST). Das Verhältnis ist nämlich nach KAST folgendes:

	Chlor	Phosphate	Sulfate
im Schweiß	1	0,0015	0,009
im Harn	1	0,1320	0,397

In dem Schweiß fand KAST das Verhältnis der Ätherschwefelsäure zu der Sulfatschwefelsäure = 1 : 12. Nach Einführung von aromatischen Substanzen nimmt die Menge der Ätherschwefelsäuren in dem Schweiß nicht in demselben Grade wie in dem Harn (vgl. Kapitel 15) zu. Die Menge der Mineralstoffe beträgt durchschnittlich 7⁰/₁₀₀. Der Hauptbestandteil ist Natriumchlorid, dessen Menge mit der Absonderungsgeschwindigkeit und der Konzentration des Schweißes infolge der Arbeit steigt.

Zucker kann bei Diabetes in den Schweiß übergehen; der Übergang von Gallenfarbstoffen in dieses Sekret ist dagegen nicht sicher bewiesen. Benzoesäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Jod, Arsen, Quecksilberchlorid und Chinin gehen in den Schweiß über. In dem Schweiß hat man ferner Zystin bei Zystinurie gefunden.

Chromhidrose hat man die Absonderung von gefärbtem Schweiß genannt. Bisweilen hat man den Schweiß von Indigo (BIZIO), von Pyozyanin oder von Ferrophosphat (COLLMANN)² blaugefärbt gesehen. Wahres Blutschwitzen, bei welchem Blutkörperchen durch die Drüsenmündungen austreten, ist angeblich auch beobachtet worden.

Der Gaswechsel durch die Haut ist allerdings bei den unbeschuppten Amphibien von sehr großer Bedeutung; bei Säugetieren, Vögeln und Menschen ist er dagegen dem Gaswechsel in den Lungen gegenüber von sehr untergeordnetem Umfange. Die Sauerstoffaufnahme durch die Haut, zuerst von REGNAULT und REISET bewiesen, ist äußerst gering, und nach ZUELZER beträgt sie beim Menschen im günstigsten Falle $\frac{1}{100}$ von der Sauerstoffaufnahme durch die Lungen. Die Menge der durch die Haut ausgeschiedenen Kohlensäure wächst mit zunehmender Temperatur (AUBERT, RÖHRIG, FUBINI und RONCHI, BARRATT) nach WILLEBRAND jedoch erst von 33° C ab³. Sie steigt überhaupt bei Hyperämien der Haut und besonders nach Muskelarbeit. Sie soll ferner im Lichte größer als im Dunkeln sein. Während der Verdauung ist sie größer als im nüchternen Zustande und nach vegetabilischer Nahrung größer als nach animalischer (FUBINI und RONCHI). Die von verschiedenen älteren Forschern für die ganze Hautoberfläche pro 24 Stunden berechneten Mengen schwanken zwischen 2,23 und 32,8 g. Nach SCHIERBECK und WILLEBRAND⁴ ist die Menge als Mittel 7,5–9 g, und sie wird gewöhnlich auf etwa 1,5⁰/₁₀ der durch die Lungen ausgeschiedenen Menge geschätzt. Bei einem Pferde fand ZUNTZ mit LEHMANN und HAGEMANN⁵ für 24 Stunden eine Kohlensäureausscheidung durch Haut und Darm, die nahe 3⁰/₁₀ der Gesamtatmung entsprach. Von dieser Kohlensäuremenge kamen etwas weniger als $\frac{4}{5}$ auf die Hautatmung. Nach denselben Forschern macht die Hautatmung etwa $2\frac{1}{2}$ ⁰/₁₀ der gleichzeitigen Lungenatmung aus.

¹ Compt. Rend. 35 und Arch. génér. de Med. (5) 2; KAST l. c. ² BIZIO, Wien. Sitz.-Ber. 39; COLLMANN, zit. nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrb. d. physiol. Chem., 4. Aufl., S. 555. ³ ZUELZER, Zeitschr. f. klin. Med. 53; AUBERT, PFLÜGERS Arch. 6; RÖHRIG, Deutsch. Klin. 1872, S. 209; FUBINI und RONCHI MOLESCHOTT, Unters. z. Naturlehre 12; BARRATT, Journ. of Physiol. 21; WILLEBRAND, Skand. Arch. f. Physiol. 13. ⁴ Vgl. HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem., S. 580; SCHIERBECK, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1892; WILLEBRAND l. c. ⁵ Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894 und MALYS Jahresb. 24.

Siebzehntes Kapitel.

Atmung und Oxydation.

Während des Lebens findet ein stetiger Austausch von Gasen zwischen dem Tierkörper und dem umgebenden Medium statt. Sauerstoff wird aufgenommen und Kohlensäure abgegeben. Dieser Austausch von Gasen, welchen man als Respiration bezeichnet, wird beim Menschen und den Wirbeltieren von den im Körper zirkulierenden Nahrungssäften, Blut und Lymphe vermittelt, indem nämlich diese in stetigem Verkehr mit dem äußeren Medium einerseits und den Gewebeelementen andererseits sich befinden. Ein derartiger Austausch von gasförmigen Bestandteilen kann überall da stattfinden, wo die anatomischen Verhältnisse kein Hindernis dafür abgeben, und sie kann beim Menschen im Darmkanale, durch die Haut und in den Lungen vonstatten gehen. Dem Gaswechsel in den Lungen gegenüber ist jedoch der schon in dem Vorigen besprochene Gaswechsel im Darmkanale und durch die Haut sehr geringfügig. Aus diesem Grunde wird in diesem Kapitel nur der Gaswechsel zwischen Blut und Lungenluft einerseits und Blut, bzw. Lymphe und Geweben andererseits besprochen. Jenen bezeichnet man oft als äußere, diesen als innere Respiration. Außerdem werden auch die auf die innere Respiration folgenden Oxydationsprozesse etwas besprochen.

I. Die Gase des Blutes.

Während noch JOHANNES MÜLLER die Gegenwart freier Gase im Blute gänzlich leugnen konnte, ist ihre Existenz seit den bahnbrechenden Untersuchungen von MAGNUS in den 1830er und 1840er Jahren und von LOTHAR MEYER in den 1850er Jahren sichergestellt und diese Gase sind nachher Gegenstand sorgfältiger Untersuchungen hervorragender Forscher gewesen, unter denen vor allem LUDWIG, PFLÜGER, BOHR, ZUNTZ, LOEWY, HALDANE, KROGH, BARCROFT und VAN SLYKE zu nennen sind. Durch diese Untersuchungen ist nicht nur die Wissenschaft mit einer Fülle von Tatsachen bereichert worden, sondern es haben auch die Methoden selbst eine größere Vervollkommnung und Zuverlässigkeit erlangt. Bezüglich dieser Methoden, wie auch bezüglich der Gesetze für die Absorption der Gase von Flüssigkeiten, der Dissoziation und anderer hierher gehörigen Fragen muß jedoch, da es sich hier nur um eine kurzgefaßte Darstellung der wichtigsten Tatsachen handeln kann, auf ausführliche Lehrbücher der Physiologie¹, der Physik und der gasanalytischen Methoden hingewiesen werden.

¹ Siehe besonders ZUNTZ, HERMANN'S Handb. d. Physiol. Bd. 4, T. 2. 1882; PAUL BERT, La pression barométrique, 1878; BOHR, NAGELS Handb. d. Physiol. Bd. 1, 1905; HALDANE, Respiration (Silliman lectures) 1922; LOEWY, Handb. d. Bioch. 2. Aufl., Bd. 6, 1923; BETHE usw., Handb. d. norm. u. pathol. Physiol. Bd. 2, 1925.

Die im Blute unter physiologischen Verhältnissen vorkommenden Gase sind Sauerstoff, Kohlensäure und Stickstoff nebst Spuren von Argon (und anderen Edelgasen) und vielleicht auch Kohlenoxyd. Spuren von Wasserstoff und Sumpfgas kommen auch bisweilen vor.

Menge des Stickstoffs. Stickstoff und Argon werden gewöhnlich zusammengefaßt. Ihre Totalmenge wird im Mittel zu 1,2 Vol.-% (in dem Folgenden nur % geschrieben), die Menge wie überall bei 0° C und 760 mm Hg-Druck berechnet, angegeben. Etwas höhere Werte (1,36% im Venenblute, 1,52 im luftgesättigten) werden von VAN SLYKE und STADIE¹ gegeben. Die Menge des Argons ist 0,04% (REGNARD und SCHLOESING)². Diese Gase scheinen im Blute wenigstens zum unverhältnismäßig größten Teil einfach absorbiert zu sein und keine direkte Rolle in den Lebensvorgängen zu spielen. Ihre Menge scheint in dem Blute verschiedener Gefäßbezirke annähernd dieselbe zu sein.

Anders verhält es sich mit dem Sauerstoffe und der Kohlensäure, deren Mengen bedeutenden Schwankungen unterliegen, nicht nur in dem aus verschiedenen Gefäßbezirken stammenden Blute, sondern auch infolge mehrerer Verhältnisse, wie einer verschiedenen Zirkulationsgeschwindigkeit und Lungenventilation, einer verschiedenen Temperatur, Reaktion des Blutes, Ruhe und Arbeit usw. Der am meisten hervortretende Unterschied im Gasgehalte betrifft das arterielle und das venöse Blut.

Menge des Sauerstoffes im Blut. Die Menge der Gase im Menschenblut wird jetzt für klinische Zwecke nach Punction der betreffenden Gefäße, sowohl der Venen wie der Arterien (HÜRTER, STADIE)³ bestimmt, wobei die modernen Mikromethoden zur Anwendung kommen (BARCROFT, VAN SLYKE)⁴.

Der Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes hängt vor allem von dem Hämoglobingehalt des Blutes ab, da 1 g Hämoglobin höchstens 1,34 ccm Sauerstoff binden kann. Hierzu kommt die physikalisch gelöste, recht geringfügige Menge, etwa 0,29% bei einem Sauerstoffpartiardruck von 100 mm Hg, ungefähr dem alveolären O₂-Druck. Unter normalen Verhältnissen nimmt das Blut bei dem in den Lungen herrschenden Sauerstoffdruck zwischen 17,5 und 21,4% Sauerstoff auf (LUNDGAARD)⁵. Die prozentuelle Sättigung des normalen arteriellen Menschenblutes ist etwa 95,5 (HARROP)⁶, mit Wechslungen zwischen 85 und 98 (STADIE). Das schon vor längerer Zeit von LOEWY⁷ angegebene Mittel von 18% für den Sauerstoffgehalt des arteriellen Menschenblutes hat sich also gut bewährt. Durch Einatmen sauerstoffreicherer Luftgemische kann die prozentuelle Sättigung des arteriellen Blutes bis zu 99–100 gesteigert werden (MEAKINS)⁸.

Von STADIE und MEAKINS (a. a. O.) ist gezeigt worden, daß bei verschiedenen pathologischen Zuständen, z. B. Pneumonie, die prozentuelle Sättigung des arteriellen Blutes häufig verringert wird, was leicht zu einer ungenügenden Versorgung der Gewebe mit Sauerstoff (Anoxämie) führt. Durch Sauerstoffatmung kann dabei häufig der normale Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes wieder hergestellt werden.

Als Durchschnittswert für den Sauerstoffgehalt des venösen Menschenblutes wurde von LUNDGAARD⁵ an normalen Menschen 13,7% gefunden, mit Wechslungen zwischen 9,55 und 16,84.

Faktoren, welche die Form der Sättigungskurve beeinflussen.

Die in den Gewebs- und Lungenkapillaren vor sich gehende Dissoziation und Regeneration des Oxyhämoglobins, eine Reaktion, welche mit der Formel

¹ VAN SLYKE und STADIE, Journ. of biol. chem. 49. ² REGNARD und SCHLOESING, Compt. rend. d. l'acad. 124. ³ HÜRTER, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 108; STADIE, Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1919 und Journ. Exp. Med. 1919. ⁴ BARCROFT, The Resp. Function of the Blood, Cambridge 1914; VAN SLYKE, Journ. of biol. Chem. 30. ⁵ JOURN. Exp. Med. 27. ⁶ Journ. Exp. Med. 30. ⁷ Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt. 1904. ⁸ Journ. of Pathol. and Bact. 34. Für weitere Werte der Mengenverhältnisse der Blutgase unter verschiedenen Umständen siehe LOEWY, Handb. d. Bioch. 2. Aufl., 6 und MYERS, Physiol. Reviews 4.

$\text{Hb} + \text{O}_2 \rightleftharpoons \text{HbO}_2$ bezeichnet werden kann, wird in den Dienst des Organismus zur Deckung des Sauerstoffbedürfnisses der Gewebe durch verschiedene Momente gestellt, von welchen das wichtigste ihre Abhängigkeit von dem Sauerstoffdruck ist. Der höhere Sauerstoffdruck in den Lungenkapillaren regeneriert das Oxyhämoglobin, das später in den Gewebskapillaren bei dem da herrschenden niedrigeren Sauerstoffdruck mehr oder weniger Sauerstoff abgibt, wodurch er zur Verfügung der Zellen gestellt wird. Diese Dissoziations- und Regenerationsprozesse laufen mit großer Schnelligkeit ab. Wie HARTRIDGE und ROUGHTON¹ gefunden haben, ist das Oxyhämoglobin bei $p_{\text{H}} = 7,4$ und 37°C schon nach 0,0025 Sekunden zur Hälfte dissoziiert. Die Regeneration dürfte noch schneller vor sich gehen. Diese chemischen Prozesse verlaufen überhaupt im Verhältnis zu den bei dem Sauerstoffaustausch in Lungen und Geweben erfolgenden physikalischen Prozessen, besonders den Diffusionsprozessen, so schnell, daß sie keine Rolle für die Begrenzung der Größe dieses Austausches spielen dürften.

In ihren Grundzügen wurde diese Abhängigkeit der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins von dem Sauerstoffpartialdruck recht früh wenigstens annähernd richtig festgestellt. Es wurde festgestellt, daß die prozentuelle Sättigung des Hämoglobins bei gesteigertem Sauerstoffdruck erst schnell und dann immer langsamer zunimmt. Wenn eine Lösung von Oxyhämoglobin bei Körpertemperatur allmählich vermindertem Sauerstoffdruck unterworfen wird, gibt sie in Übereinstimmung hiermit im Anfang recht wenig Sauerstoff ab. Erst allmählich fängt die Sauerstoffabgabe an, lebhaft zu werden, bis endlich aller Sauerstoff bei dem Druck O abgegeben ist. Wenn umgekehrt eine Lösung von Hämoglobin allmählich gesteigertem Sauerstoffdruck ausgesetzt wird, findet die größte Absorption von Sauerstoff im Anfang statt.

Eingehende Versuche (von BOHR und seinen Schülern, von ZUNTZ und LOEWY und besonders von BARCROFT und Mitarbeitern), die Sättigungskurve des Hämoglobins in ihrer Abhängigkeit vom Sauerstoffdruck festzustellen, zeigten indessen, daß man eine allgemeingültige solche Kurve nicht angeben kann. Der Verlauf dieser Kurve wird nämlich durch viele variierende Faktoren beeinflußt. Gilt es daher, die biologisch wichtigste Sättigungskurve festzustellen, diejenige also, die das Blut als hämoglobintragendes System zeigt, muß man den im Blute herrschenden Verhältnissen treu folgen. Eine einfache Wasserlösung des Hämoglobins gibt abweichende Resultate. Die grundlegenden Versuche, welche HÜFNER (1890) an reinen Hämoglobinlösungen ausgeführt hat, entsprechen also nicht den vitalen Verhältnissen.

Die HÜFNERSche Sättigungskurve hatte die Form einer rechtwinkligen Hyperbel, eine Form, welche mit der Reaktionsgleichung $\text{Hb} + \text{O}_2 \rightleftharpoons \text{HbO}_2$ gut stimmt, vorausgesetzt, daß der Reaktionsverlauf nicht durch sekundäre Faktoren beeinflußt wird. Die Sättigungskurve des menschlichen Blutes unter möglichst biologischen Verhältnissen zeigt dagegen einen Inflexionspunkt. Die Kurve läuft also im Anfang und am Ende weniger steil, in der Mitte steiler. Sie hat also eine S-förmige Krümmung, so daß, wenn die Spannungswerte als Abszissen, die Sättigungswerte als Ordinaten eingetragen werden, sie im Anfange konvex, bald aber bis zum Ende konkav zur Abszisse verläuft.

Schon PAUL BERT zeigte, daß der Sättigungsgrad des Hämoglobins mit steigender Temperatur recht bedeutend abnimmt, was durch CASPARI und LOEWY und BARCROFT² bestätigt und weiter untersucht wurde. Eine Temperatursteigerung bewirkt also eine Verminderung der Affinität zwischen Sauerstoff und Hämoglobin, was als eine termodynamische Konsequenz des Verhältnisses

¹ HARTRIDGE and ROUGHTON, Proc. roy. soc. A. 104. ² Siehe Seite 675.

anzusehen ist, daß die Kombination des Hämoglobins mit Sauerstoff unter Wärmebildung stattfindet.

Das Hämoglobin gibt seinen Sauerstoff leichter bei Warmblütern und während Fieber ab.

Die Sauerstoffbindungskurve wird auch durch Wechslungen des Kohlensäuregehalts oder richtiger der Kohlensäurespannung des Blutes kräftig beeinflusst, wie BOHR, HASSELBALCH und KROGH entdeckt haben. Nach BARCROFT faßt man jetzt die Wirkung als einen Spezialfall der allgemeinen Wirkung der Wasserstoffionenkonzentration auf ($= c_H$). Sie wird nicht nur mit Kohlensäure, sondern auch z. B. mit Milchsäure in den Mengen erhalten, in welchen diese Säure bei Muskelarbeit dem Blut von den Muskeln zuströmt. Die veränderte Sättigungskurve des Blutes nach körperlicher Arbeit, wie sie von BARCROFT gefunden ist, dürfte hierdurch zu erklären sein.

Diese Abhängigkeit äußert sich in der Weise, daß das Blut bei einem konstanten Sauerstoffdruck weniger Sauerstoff binden kann, wenn der Kohlensäuregehalt größer ist. Man hat darin eine nützliche Regulation sehen wollen. Der in den Gewebskapillaren gesteigerte Kohlensäuregehalt soll den Sauerstoff auszutreiben behilflich sein. Und umgekehrt soll das Entweichen der Kohlensäure in den Lungen das Bindungsvermögen des Blutes für Sauerstoff steigern. Andererseits soll nach HALDANE¹ das gesteigerte Bindungsvermögen des Hämoglobins für Sauerstoff bei abnormer Erniedrigung des Kohlensäuregehaltes bisweilen ungünstig wirken können, indem die Abgabe des Sauerstoffs an den Gewebe in dieser Weise verhindert werden kann. Sauerstoffhunger der Gewebe (Anoxämie) soll in dieser Weise entstehen können. Dies ist der Fall, wenn durch kräftige Atmung viel Kohlensäure ausgetrieben wird und die Blutreaktion dadurch in alkalischer Richtung verändert worden ist („Alkalosis“).

Es scheint sogar ein so intimer Zusammenhang zwischen der Dissoziationskurve des Hämoglobins im Blute und der daselbst herrschenden c_H vorhanden zu sein, daß diese letztere eben durch eine Untersuchung der Dissoziationskurve indirekt festgestellt werden kann (siehe jedoch HASSELBALCH)².

Die Erklärung der Beeinflussung der Sauerstoffaffinität durch die c_H dürfte darin liegen, daß das Hämoglobin als eine schwache polyvalente Säure anzusehen ist, welche teilweise in H-Ionen und Hämoglobinionen gespalten ist. Das Hämoglobinion dürfte höhere Sauerstoffaffinität als das ungespaltene Hämoglobinmolekül haben. Das Massenwirkungsgesetz fordert indessen, daß die elektrolitische Dissoziation des Hämoglobins durch gesteigerter c_H zurückgedrängt wird, was ein erniedrigtes O_2 -Bindungsvermögen mit sich bringt³.

Die Form der Dissoziationskurve des Hämoglobins wird auch durch die Konzentration des Hämoglobins bestimmt. Die für die Funktion des Hämoglobins als Sauerstoffträger günstigsten Dissoziationsverhältnisse werden erhalten, wenn das Hämoglobin möglichst konzentriert ist. BARCROFT⁴ hat die Aufmerksamkeit darauf gerichtet, daß das Vorhandensein des Hämoglobins, nicht als im Plasma gelöst, sondern als in den roten Blutkörperchen eingeschlossen, unter anderen Vorteilen mit sich bringt, daß es in hoher, die Dissoziationskurve günstig beeinflussender Konzentration vorkommt. In den Blutkörperchen kann es als in etwa 40%iger Lösung vorhanden angesehen werden. In den Blutkörperchen disponiert das Hämoglobin sein eigenes von dem Plasma unabhängiges Milieu, das besonders für das Hämoglobin angepaßt zu sein scheint und besonders durch eine etwas höhere c_H als das Plasma ausgezeichnet ist. Nach H. TAYLOR⁵ reagiert das Blutkörpercheninnere etwa 33% saurer als das Plasma. Dementsprechend beträgt die p_H der roten Blutkörperchen durchschnittlich 0,12 weniger

¹ Brit. med. Journ. 1919. ² Bioch. Zeitschr. 82. ³ Siehe A. V. HILL, Lancet 1924. 1. ⁴ BARCROFT, Physiol. Reviews 1924. ⁵ H. TAYLOR, Proc. roy. soc. B. 96.

als diejenige des Plasmas (MILROY, CAMPBELL und POULTON, CONWAY und STEPHEN, E. J. WARBURG)¹.

Einen wichtigen Einfluß auf die Form der Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins üben die Konzentration und die Natur der gleichzeitig vorhandenen Salze aus, wie besonders BARCROFT² und seine Mitarbeiter bewiesen haben. So werden die Unterschiede zwischen den Dissoziationskurven des Blutes und reiner Hämoglobinlösung und verschiedener Blutarten häufig durch Unterschiede in dem Salzgehalte erklärt. Von diesem Verhältnis ausgehend, kann man einer Lösung von Menschenhämoglobin die Dissoziationskurve des Hundesblutes geben, wenn man die Salzkonzentration in den beiden Lösungen ähnlich macht. Der Einfluß der Salze beruht wahrscheinlich auf einer Veränderung des kolloidalen Zustandes des Hämoglobins. Vielleicht bilden sich auch unter Einwirkung der Salze Aggregate von zwei oder mehreren Hämoglobinmolekülen (HILL), welche in anderer Weise reagieren als die isolierten Moleküle.

Schließlich hat man versucht, die Gleichung der Dissoziationskurve des Hämoglobins anzugeben. Am meisten bekannt ist eine von A. V. HILL angegebene

Formel, welche eben von der Annahme ausgeht, daß die Hämoglobinmoleküle als Aggregate von n -Molekülen reagieren. Die HILLSche Formel ist:

$$\frac{y}{1-y} = Kx^n,$$

worin y der Sättigungsgrad des Hämoglobins, x die Sauerstofftension in Millimeter Hg und n und K Konstanten bedeuten. Wenn man die Gleichung so schreibt, daß sie das Sättigungsprozent des Hämoglobins direkt angibt, erhält sie die folgende Form:

$$y = \frac{100 Kx^n}{1 + Kx^n}.$$

Für n in der HILLSchen Gleichung wurde früher der Wert 2,5 angegeben. Nach BARCROFT und Mitarbeitern³ dürfte 2,2 richtiger sein. Bei

einem CO_2 -Druck von 40 mm Hg und 38°C ist die Konstante K etwa 0,0005. Für verschiedene Dissoziationskurven sind die Werte für K verschieden. Die n -Werte scheinen konstanter zu sein.

Zur näheren Beleuchtung der tatsächlichen Dissoziationsverhältnisse des Menschenblutes unter normalen Umständen mögen nach BARCROFT zwei auf verschiedene Versuchspersonen sich beziehende Sauerstoffsättigungskurven mitgeteilt werden. Die Abszisse stellt die Sauerstoffspannung in Millimeter Hg, die Ordinate den Sättigungsgrad in % dar. Die Kurven sind aus den durch die schwarzen Punkte angegebenen Einzelbestimmungen, unter Annahme der Formel

$$y = \frac{100 Kx^n}{1 + Kx^n}$$

berechnet (Abb. 1).

Die Form der Dissoziationskurve macht es dem Blute möglich, sich mit Sauerstoff bei nicht so besonders hohem Druck zu sättigen und den Sauerstoff wieder bei nicht viel niedrigerem Druck abzugeben. Die Sauerstoffversorgung der Gewebe von den Kapillaren wird durch Diffusion besorgt und fordert, wenn

¹ MILROY, Journ. of Physiol. 51; CAMPBELL and POULTON, Journ. of Physiol. 54; CONWAY and STEPHEN, Journ. of Physiol. 56; E. J. WARBURG, Bioch. Journ. 16. Siehe auch A. V. HILL, Lancet 1924. 1. ² BARCROFT, The Respiratory Function of the Blood. Cambridge 1914 und Significance of Hemoglobin, Physiological Reviews 1924. ³ BARCROFT, BOCK, HILL, Mr. and Mrs. PARSONS, SHOJI, Journ. of Physiol. 56.

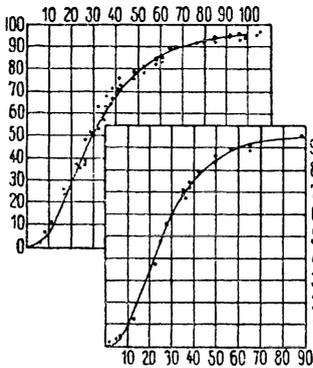


Abb. 1.

sie schnell vor sich gehen soll, einen nicht unbedeutenden Druckunterschied. Wenn der Hauptteil des Sauerstoffs erst bei sehr niedrigem Druck sich von dem Hämoglobin losmachen würde, wie man einst glaubte, würde die Sauerstoffversorgung dadurch leiden. Die wirkliche Dissoziationskurve stellt den Sauerstoff unter günstigen Druckverhältnissen den Geweben zur Verfügung.

Aus den Kurven ersieht man, daß selbst bei Sauerstoffspannungen, welche nur die Hälfte des Sauerstoffdruckes in der Luft betragen, das Hämoglobin zum allergrößten Teile mit Sauerstoff gesättigt ist. Die Dissoziation ist also bei 70 bis 80 mm Druck nur wenig stärker als bei einem Drucke von 150 mm und sogar bei so niedrigem Druck wie 40—30 mm sind von der ganzen bei 150 mm chemisch aufnehmbaren Sauerstoffmenge noch mehr als 50% von dem Hämoglobin gebunden.

Menge der Kohlensäure. Als Durchschnittswert für den Kohlensäuregehalt des Menschenblutes hat man früher häufig 40% für das arterielle und 48% für das venöse Blut angegeben. Neuere Analysen an unmittelbar vorher durch Punktion gewonnenem Blute haben im allgemeinen höhere Werte ergeben. So fand HARROP¹ bei 10 normalen Personen im arteriellen Blut 44,6—54,7% und in venösem Blut 48,3—60,4%. Als Durchschnittswert hat neulich v. SLYKE² 50% für das arterielle und 55—60% für das venöse verwendet.

Von dem totalen Kohlensäuregehalt des venösen Blutes wird also nur etwa ein Fünftel in den Lungen eliminiert, was indessen nicht als ein Zeichen der Unvollkommenheit zu deuten ist. Die Kohlensäure ist nämlich nicht als ein ganz wertloses Stoffwechselprodukt zu betrachten. Sie spielt eine wichtige Rolle bei der Regulierung der für die chemischen Vorgänge im Organismus so wichtigen Wasserstoffionenkonzentration. Die Menge und die Existenzformen der arteriellen Kohlensäure sind dieser Aufgabe angepaßt und die Atmung ist so reguliert, daß unter normalen Verhältnissen der arterielle Kohlensäuregehalt konstant gehalten wird. Wenn dieser Gehalt durch willkürlich forcierte Atmung vermindert wird, wird die Atmung durch eine automatische Regulation nachher schwächer, bis der normale arterielle Kohlensäuregehalt wieder hergestellt ist. Man kann mit Rücksicht hierauf zwischen der Rest- oder Regulierungskohlensäure und der Exkretkohlensäure unterscheiden. Die Exkretkohlensäure tritt wie eine Welle auf, welche in den Gewebskapillaren entsteht und sich von da über den normalen Kohlensäurespiegel des Blutes bis zu den Lungenkapillaren bewegt, wo sie erlischt. Diese Welle ist indessen im Verhältnis zu der Tiefe des arteriellen Kohlensäurespiegels als relativ seicht anzusehen. Wenn man von dieser Betrachtung ausgeht, werden die Ausdrücke Spiegelfraktion und Wellenfraktion der Blutkohlensäure leicht begreiflich.

Verteilung der Kohlensäure auf Blutkörperchen und Plasma. Schon durch ZUNTZ³, ALEXANDER SCHMIDT⁴ und FREDERICQ⁵ ist gezeigt worden, daß das Plasma (Serum) mehr Kohlensäure als die Blutkörperchen enthält. Durch JOFFE und POULTON⁶ wurde die Verteilung der Kohlensäure zwischen Blutkörperchen und Plasma im Menschenblut unter variierenden Bedingungen studiert. Menschliches Blut wurde bei 38° mit CO₂-haltigen Gasmischungen geschüttelt und die CO₂ einerseits im Gesamtblute, andererseits in dem nachher durch Zentrifugieren gewonnenen Plasma bestimmt. Einige Bestimmungen geschahen auch im Körperchenbrei. Das Blut enthielt 51% Blutkörperchen und 49% Plasma. Trotz dieses Übergewichtes der Blutkörperchen zeigte das Plasma bei allen vital vorkommenden Kohlensäure- und Sauerstoffspannungen mehr Kohlensäure als die Blutkörperchen.

¹ Journ. Exp. Med. 30. ² Physiological Reviews 1921, wo die Frage der Kohlensäurebindung des Blutes ausführlich behandelt wird. Vorzügliche Orientierung in diesen Fragen gibt auch E. J. WARBURG, Bioch. Journ. 16. ³ Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1867. ⁴ Ber. d. sächs. Gesellsch. d. Wiss. Math.-physikal. Kl. 1867. ⁵ Recherches sur la constitution du plasma sanguin 1878. ⁶ Journ. of Physiol. 54.

Bei 40 mm Kohlensäuredruck fanden diese Autoren in einem Falle in 100 ccm arteriellem Blut 45% CO_2 , wobei auf das Serum 25,9 und auf die Blutkörperchen 19,1 ccm kamen, also etwa 7 ccm mehr für das Serum. Wenn das Oxyhämoglobin in Hämoglobin verwandelt war, enthielt dasselbe Blut bei demselben Kohlensäuredruck 50,4 ccm CO_2 , wovon 28,0 ccm auf das Serum und 22,4 auf die Blutkörperchen kamen. Die Reduktion des Oxyhämoglobins bewirkte also eine gewisse Änderung zugunsten der Blutkörperchen. Das Serum war jedoch immer 5,6 ccm reicher an Kohlensäure.

Es ist einleuchtend, daß Variationen in dem relativen Mengenverhältnis zwischen Blutkörperchen und Plasma die absoluten Verteilungswerte ändern müssen.

Verschiedene Formen der Blutkohlensäure. Bei Behandlung der Frage, in welchen Formen die Kohlensäure im Blut vorkommt, ist es angezeigt, zwischen den Verhältnissen einerseits für die Spiegelfraktion, andererseits für die Wellenfraktion zu unterscheiden.

Für beide Fraktionen gilt es freilich, daß die Kohlensäure, auch wenn man die Ionen unberücksichtigt läßt, in nicht weniger als vier Formen vorhanden sein muß, und zwar als Anhydrid (CO_2), als Hydrat (H_2CO_3), als Bikarbonat (BHCO_3) und als Karbonat (B_2CO_3), wobei B als Bezeichnung für ein monovalentes Alkalimetall, z. B. Na oder K, verwendet wird. Indessen dürfte die Karbonatform nur in winzigen Mengen vorhanden sein, wie z. B. aus BOHR'S¹ Untersuchungen hervorgeht und besonders von L. HENDERSON² hervorgehoben worden ist. Das tatsächliche Vorhandensein von Kohlensäure im Blut, welche einen gar nicht unbedeutenden Druck ausübt, schließt die Gegenwart von Karbonat in größeren Konzentrationen aus. Schon bei einer CO_2 -Spannung von 0,1 mm Hg werden 46,7% des in einer Lösung vorhandenen kohlensäuren Natrons in Bikarbonat verwandelt. Bei einer Kohlensäurespannung von 12,5 mm Hg ist die entsprechende Prozentzahl 98, wenn man von einer etwa 0,15%igen Lösung von Na_2CO_3 ausgeht, also einer Lösung, welche der für Kohlensäurebindung im Blut vorhandenen Alkalimenge ungefähr äquivalent ist. Da Karbonat in nennenswerten Mengen erst bei einer Reaktion, welche mehr alkalisch als $c_{\text{H}} 10^{-8}$ ist, vorkommen kann, braucht man mit dessen Gegenwart im Blut nicht zu rechnen (E. J. WARBURG)³.

Die Menge der Anhydridform (CO_2) der Kohlensäure in Lösungen dürfte im Verhältnis zu der Menge der Hydratform (H_2CO_3) groß sein. So haben THIEL und STROHECKER³ aus der Schnelligkeit, womit CO_2 Basen neutralisiert, berechnet, daß nur 0,5% von der gelösten CO_2 als H_2CO_3 auftritt. Zwischen diesen beiden Kohlensäureformen besteht indessen ein aus dem Gleichgewicht $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3$ bedingtes konstantes Verhältnis, was es bei der rechnerischen Behandlung der Gleichgewichtsverhältnisse zwischen der freien Kohlensäure und der Bikarbonatkohlensäure im Blut berechtigt macht, die Totalmenge der freien Kohlensäure als in der Form von H_2CO_3 vorhanden anzusehen. Dadurch wird das Rechnen erleichtert.

Bei den folgenden Auseinandersetzungen wird also nur mit H_2CO_3 und BHCO_3 als den beiden Formen der Blutkohlensäure gerechnet.

Ogleich sowohl die Spiegelfraktion wie die Wellenfraktion der Blutkohlensäure teils als freie Kohlensäure, teils als Bikarbonatkohlensäure vorhanden sind, ist es doch angezeigt, zwischen ihnen zu unterscheiden, weil die mit ihnen zusammenhängenden Probleme nicht dieselben sind. Das Vorhandensein eines Teils der Spiegelfraktion als Bikarbonatkohlensäure ist z. B. nur ein anderer Ausdruck dafür, daß eine gewisse Menge Bikarbonat als ein normaler Blutbestandteil anzusehen ist. Daß auch ein Teil der Wellenfraktion in Bikarbonatform

¹ Skand. Arch. f. Physiol. 3. ² Ergebn. d. Physiol. 8. ³ THIEL und STROHECKER, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 47. Siehe hierüber besonders E. J. WARBURG, Bioch. Journ. 16.

auftritt, veranlaßt dagegen die neuen Fragen, woher das Alkali stammt, das zur Neutralisierung dieser Kohlensäure gedient hat und was sein Schicksal ist, wenn die Wellenkohlensäure in den Lungen abgegeben wird. Ohne jede Bedeutung für die Behandlung der Spiegelfraktion sind indessen diese Fragen nicht. Bei den unter gewissen Bedingungen eintretenden Veränderungen der Menge dieser Fraktion tauchen sie auch für sie auf.

Relation zwischen freier und Bikarbonatkohlensäure. Die etwa 50% Kohlensäure, welche auf die Spiegelfraktion nach dem oben Mitgeteilten kommen, verteilen sich in der Weise zwischen dem H_2CO_3 -Anteil und dem BHCO_3 -Anteil, daß der erste nur $\frac{1}{18}$ des letzteren beträgt.

Der H_2CO_3 -Anteil repräsentiert die physikalisch gelöste Kohlensäure und seine Menge wird teils von dem Kohlensäuredruck, teils von dem Absorptionskoeffizienten bestimmt, wobei mit BUNSEN unter dieser Bezeichnung das auf 0° und 760 mm Hg reduzierte Gasvolumen gemeint wird, das von der Volumeneinheit Flüssigkeit bei einem Quecksilberdruck von 760 mm gelöst wird. Nach BOHR¹ ist der Absorptionskoeffizient für Kohlensäure bei 38° 0,511 für das Blut, 0,450 für Blutkörperchen und 0,541 für das Plasma. Die Menge der im Blut gelösten Kohlensäure wird durch die folgende Formel angegeben,

$$s = \frac{100 \times p \times a}{760},$$

worin a den eben genannten Absorptionskoeffizienten für Blut bezeichnet, also den numerischen Wert 0,511 hat, und worin p den im Blut herrschenden Kohlensäuredruck angibt. Wenn man von einem Durchschnittswert von 40 mm Hg für die arterielle Kohlensäurespannung ausgeht, bekommt man als Wert für die physikalisch gelöste Kohlensäure 2,7%. Unter der Annahme, daß das Plasma und die Blutkörperchen je eine Hälfte des Blutes ausmachen, kommt wegen des etwas größeren Absorptionskoeffizienten des Plasmas etwas mehr als die halbe Menge der physikalisch gelösten Kohlensäure auf das Plasma.

Der Rest, also etwa 47%, repräsentiert die Bikarbonatkohlensäure. Im allgemeinen wird dieser letzte Anteil in der Weise berechnet, daß man die totale Kohlensäuremenge des Blutes bestimmt und nachher die wie oben berechnete gelöste Menge abzieht.

Die HENDERSON-HASSELBALCHsche Gleichung. Durch die Relationszahl dieser beiden Anteile der Kohlensäure ist die Reaktion, also c_{H} , des Blutes bestimmt, worauf LAWRENCE J. HENDERSON² in Arbeiten, welche zwischen 1908 bis 1910 erschienen sind, zuerst die Aufmerksamkeit gelenkt hat. HASSELBALCH³ hat nachher eine einfache, auf diesem Prinzip bauende Methode zur Bestimmung der Blutreaktion angegeben, womit unsere Kenntnisse auf diesem Gebiet bedeutend erweitert sind. Nachher hat E. J. WARBURG⁴ die Grundlagen der Methode genau analysiert und festgestellt, daß die Relationszahl: [freie Kohlensäure] : [gebundene Kohlensäure], nur dann c_{H} eindeutig angibt, wenn die beiden Kohlensäureformen in einem homogenen Medium miteinander im Gleichgewicht stehen. Im Blut, wo man zwischen vier Phasen zu unterscheiden hat (die Außenphase und die Proteinphase des Plasma, die Außenphase und die Innenphase der Blutkörperchen), gilt die HENDERSON-HASSELBALCHsche Gleichung nur annähernd. Wie schon oben hervorgehoben ist, kann man übrigens von keiner einheitlichen c_{H} des Blutes sprechen, da c_{H} für die Blutkörperchen höher liegt als für das Plasma.

¹ Skand. Arch. f. Physiol. 17. ² Siehe die Übersicht L. J. HENDERSONS in *Ergebn. d. Physiol.* 1909. Siehe übrigens L. J. HENDERSON, *Blood as a physicochemical System*, *Journ. of Biol. Chemistry*, 59. Siehe auch YANDELL HENDERSON, *Physiological Reviews* 5. ³ HASSELBALCH, *Bioch. Zeitschr.* 78. ⁴ E. J. WARBURG, *Bioch. Journ.* 16.

Daß die Hauptmenge der Kohlensäure nicht als physikalisch absorbiert betrachtet werden kann, hat man schon lange erkannt. Eine Lösung von 50 Vol.-% Kohlensäure in Wasser würde einen viel größeren Kohlensäuredruck (bei 38° 682 mm Hg) als den tatsächlichen Druck der Blutkohlensäure von etwa 40 mm für ihr Bestehen erfordern. Das Vorhandensein der Hauptmenge der Kohlensäure als Bikarbonat erklärt diesen niedrigen Druck ohne Schwierigkeit.

Von einer einfachen Wasserlösung von Bikarbonat und freier Kohlensäure unterscheidet sich indessen das Blut dadurch, daß das Blut die ganze Kohlensäuremenge im Vakuum abgibt, eine Erscheinung, die PFLÜGER¹ schon früh (1864) gefunden und ADOLPH² neulich bestätigt hat. Eine Bikarbonatlösung gibt nämlich im Vakuum nur etwa die Hälfte ihrer Kohlensäure ab.

Daß wir es hier jedoch mit einer Bikarbonatlösung zu tun haben, ist sicher und daß sie dessen ungeachtet ihre ganze gebundene Menge Kohlensäure abgibt, hängt mit Verhältnissen zusammen, welche besser in Zusammenhang mit der Wellenfraktion der Kohlensäure dargestellt werden können.

Wenn das Blut die Gewebskapillaren passiert, nimmt es etwa 5–10% Kohlensäure auf. Diese Steigerung des Kohlensäuregehaltes geht vor sich, ohne daß die Wasserstoffionenkonzentration dadurch nennenswert verändert wird, was der Fall sein müßte, wenn diese Wellenfraktion der Kohlensäure ausschließlich in physikalisch gelöster Form zu den Lungen geführt würde.

[Wie FRIEDENTHAL vorgeschlagen hat, wird die Reaktion einer Flüssigkeit am besten durch Angabe ihrer c_H angegeben, auch wenn sie alkalisch ist und also mehr Hydroxylionen als Wasserstoffionen besitzt. Die Größe der c_H läßt sich zahlenmäßig durch den auf die Wasserstoffionen bezogenen Normalitätsfaktor der betreffenden Lösung angeben, und dieser Faktor kann praktisch und einfach in Form einer negativen Potenz von 10 geschrieben werden. SÖRENSEN³ hat vorgeschlagen, als Maß für die Größe der c_H einfach den numerischen Wert des Exponenten der oben erwähnten Potenz von 10 zu benutzen und für diesen Exponenten den Namen „Wasserstoffionenexponent“ und die Bezeichnung p_H anzuwenden. Unter Anwendung dieser Bezeichnung erhält man als Normalwert für die Reaktion des Blutplasmas $p_H = 7,30 - 7,40$; im allgemeinen 7,34 bis 7,37⁴.]

Bei dem Durchgang des Blutes durch die Kapillaren wird p_H nach PARSONS⁵ nur mit 0,02 verändert und PETERS und BARR⁶ sind zu noch niedrigeren Werten, 0,01–0,00, für die Exponentveränderung gekommen.

Da, wie oben erwähnt, der Wasserstoffionenkonzentration ein Ausdruck für die Relation zwischen der freien und der bikarbonatgebundenen Kohlensäure ist, kann die in den Kapillaren aufgenommene „Wellenfraktion“ diese Relation kaum verändert haben. Die durch den höheren Kohlensäuredruck in den Kapillaren gesteigerte Menge der physikalisch gelösten Kohlensäure muß offenbar durch eine Steigerung auch des bikarbonatgebundenen Teiles recht genau kompensiert werden. Es entsteht nun die Frage, woher das hierfür benötigte Alkali kommt.

Die Bedeutung der Puffersubstanzen. Nach einer wohl fundierten Anschauung findet sich dieses Alkali in den Puffersubstanzen im Blute, Alkaliverbindungen schwacher Säuren, mit denen die Kohlensäure um das Alkali wetteifert. Bei dem größeren Partiardruck der Kohlensäure, wie er in den Geweben existiert,

¹ Über die Kohlensäure des Blutes. Bonn 1864. ² Journ. of Physiol. 54. ³ Ergebn. d. Physiol. 12. ⁴ WRIGHT WILSON, Physiological Reviews 3; CULLEN and ROBINSON, Journ. of biol. Chem. 57; BRIGWOOD, Annal. et bull. soc. roy. des scienc. med. de Bruxelles 1923; CORRAN und LEWIS, Bioch. Journ. 18; GIGON, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 44. ⁵ Journ. of Physiol. 51. ⁶ Journ. of biol. Chem. 45.

geben diese schwachen Säuren etwas von ihrem Alkali an die Kohlensäure ab, wobei Alkalibikarbonat sich bildet, während bei dem in den Lungen herrschenden niedrigeren Partiardrucke desselben Gases die Alkaliverbindungen der betreffenden schwachen Säuren unter Freiwerden und Entweichen der Kohlensäure rückgebildet werden.

Eine mathematische Behandlung der hierbei entstehenden Fragen rührt von PARSONS¹ her. Er hat auch die Totalmenge des für diese Verteilung verfügbaren Alkalis bestimmt und den Wert $4,5 \cdot 10^{-2}$ normal gefunden.

Die Rolle des Hämoglobins bei der Kohlensäurebindung. Die wichtigste Säure, mit welcher die Kohlensäure um das Alkali in Wettbewerb tritt, ist das Hämoglobin. Für die hiermit zusammenhängende Funktion des Hämoglobins als Alkalispender ist es von Bedeutung, daß das Oxyhämoglobin mehr ausgeprägten Säurecharakter als das Hämoglobin besitzt.

Besonders deutlich geht der Säurecharakter der beiden Hämoglobinformen durch die Feststellung von TAYLOR hervor, daß sie im Blut, negativ elektrisch geladen, als Anionen anwesend sind. Als Säuren nehmen die Hämoglobinformen Alkali für sich in Anspruch und man hat also recht, zu behaupten, daß die Hämoglobinformen wenigstens teilweise als Alkalihämoglobinat vorkommen. Daß sie weiter bei gesteigertem Kohlensäuredruck als schwache Säuren einen Teil ihres Alkalis abgeben, wird unter anderem dadurch gezeigt, daß ihre elektrische Ladung dabei verringert wird (TAYLOR)².

Nach den Bestimmungen von BROWN und A. V. HILL³ ist die Dissoziationskonstante des Hämoglobins $7,5 \cdot 10^{-9}$, diejenige des Oxyhämoglobins $5 \cdot 10^{-7}$. Die Dissoziationskonstante des Hämoglobins ist also 67mal größer. Oxyhämoglobin ist also die weitaus stärkere Säure der beiden, an Stärke etwa mit der Kohlensäure vergleichbar, die eine Dissoziationskonstante von $5,9 \cdot 10^{-7}$ bei 37° C zeigt.

Experimente, welche FRITHIOF HOLMGREN unter LUDWIGS Leitung schon in den 1860er Jahren ausführte, führten zu der Annahme, daß der Übergang des Hämoglobins in Oxyhämoglobin in irgendwelcher Weise das Austreiben der Kohlensäure aus Blut erleichtere, was umgekehrt auch zu der Annahme Anlaß gibt, daß die Reduktion des Oxyhämoglobins zu Hämoglobin die Kohlensäurebindung des Blutes unterstütze. Lange bezweifelt, wurde dieser Gedanke von HASSELBALCH und LUNDSGAARD⁴ wieder in die Diskussion eingeführt und wird jetzt nach den Untersuchungen von CHRISTIANSEN, DOUGLAS und HALDANE⁵ recht allgemein akzeptiert. Diese Autoren fanden, daß Blut bei 38° und bei allen vital möglichen Kohlensäuredrücken (30–70 mm Hg) 5–6% mehr Kohlensäure absorbierte, wenn das Gasgemisch, mit welchem das Blut ins Gleichgewicht versetzt wurde, aus $H_2 + CO_2$ bestand, als wenn es aus Luft und CO_2 zusammengesetzt war. Als die einzig mögliche Wirkung des Wasserstoffs wird die Reduktion des Oxyhämoglobins zu Hämoglobin angesehen und das Bindungsvermögen des Blutes muß also hierdurch gesteigert werden. Hierdurch wird es dem Blute ermöglicht, bei der etwa 5–6 mm betragenden Steigerung des Kohlensäuredrucks in den Gewebekapillaren die Wellenfraktion der Kohlensäure aufzunehmen, was ohne Änderung des Blutfarbstoffs eine Drucksteigerung von 15 bis 16 mm gefordert hätte.

Dieses Verhältnis scheint dadurch bedingt zu sein, daß das Oxyhämoglobin eine stärkere Säure als das Hämoglobin ist. Ein Teil des Alkali, das von dem Oxyhämoglobin festgehalten wird, wird bei der Umwandlung dieses Stoffes in Hämoglobin für die Bindung der Kohlensäure verfügbar, und umgekehrt wird

¹ Journ. of Physiol. 53. ² TAYLOR, Proc. roy. soc. B. 96. ³ BROWN and A. V. HILL, Proc. roy. soc. B. 94. Siehe auch STADIE and MARTIN, Journ. of biol. Chem. 60. ⁴ Bioch. Journ. 38. ⁵ Journ. of Physiol. 48.

das bei der Kohlensäureabgabe in den Lungen freigemachte Alkali von dem Oxyhämoglobin in Anspruch genommen.

Nach DOISY, BRIGGS und CHOUKE¹ soll die Abgabe in den Kapillaren von annähernd 2 Volumen Sauerstoff dem Blut erlauben, ohne Änderung der c_H 1 Volumen CO_2 aufzunehmen. Noch günstiger dürften die Verhältnisse nach HASTINGS, VAN SLYKE, NEILL, HEIDELBERGER und HARRINGTON sein. Geht man von einem normalen respiratorischen Quotienten von 0,8 aus, wird nach ihnen der größte Teil der Kohlensäure ohne Änderung der c_H gebunden.

Als Alkalispender neben dem Hämoglobin kommen auch die Plasmaproteine und die Phosphate und andere Proteine als das Hämoglobin in den Blutkörperchen in Betracht. Sowohl im Plasma wie in den Blutkörperchen haben wir auch in dem schon vorhandenen Bikarbonat der Spiegelfraktion eine Substanz, welche der Reaktionsverschiebung durch die Kohlensäure entgegenwirkt.

Indessen können die Bikarbonate keine wichtige Rolle dabei spielen, was mit dem Überwiegen der Bikarbonate in dem numerischen Verhältnis ($BHCO_3$) : (H_2CO_3) in Zusammenhang steht. Der größte Widerstand gegen eine Reaktionsverschiebung wird nämlich von einem Gemisch, welches aus einer schwachen Säure und ihrem Alkalisalz zusammengesetzt ist, ausgeübt, wenn das oben bezeichnete Verhältnis gleich 1 ist. Und im Blut ist es in diesem Falle so ungünstig wie 18 : 1. Eine etwas größere Rolle spielen die Phosphate, welche ja besonders in den Blutkörperchen zu finden sind. Bei $p_H = 7,35$ ist die Relation (Na_2HPO_4) : (NaH_2PO_4) 3,55. Die Eiweißstoffe des Plasmas sollen nach BAYLISS² ihr Alkali mit solcher Kraft festhalten, daß wenig davon zur Verfügung der Wellenfraction der Kohlensäure steht.

Die Bedeutung der Blutkörperchen für die Kohlensäurebindung. Die große Fähigkeit des Alkalihämoglobins als Alkalispender im Verhältnis zu dem Mangel des Plasmas an kohlensäureneutralisierenden Substanzen zu funktionieren, zeigt, daß die Blutkörperchen viel besser gegen eine durch die Kohlensäure bewirkte Reaktionsverschiebung „gepuffert“ sind als das Plasma. Die größere Pufferwirkung der Blutkörperchen kommt indessen auch dem Plasma indirekt zugute, wie durch eine große Anzahl von Untersuchungen festgestellt ist.

Von neueren Untersuchungen über dieses Verhältnis mögen die von JOFFE und POULTON³ angeführt werden. Sie sättigten teils Blut, teils Serum mit Kohlensäure unter verschiedenen Drucken und bestimmten nachher die unter den verschiedenen Drucken absorbierten Mengen Kohlensäure teils in dem Totalblut, teils in Serum, welches erst nach der Sättigung des Blutes mit Kohlensäure durch Zentrifugieren erhalten worden war, teils in Serum, das erst nach dem Trennen von den Blutkörperchen ins Gleichgewicht mit der Kohlensäure gelangt war. Sie beobachteten, daß das in Berührung mit den Blutkörperchen stehende Serum ein größeres Vermögen, Kohlensäure zu absorbieren hat, als das vor der Kohlensäurebehandlung abgetrennte Serum („homogenes Serum“).

Da das Hämoglobin (Alkalihämoglobin) innerhalb der semipermeablen Wände der Blutkörperchen eingeschlossen ist, muß die Ausdehnung der Pufferwirkung des Hämoglobins, und überhaupt der intrakorpuskularen Puffersubstanzen, auf das Plasma durch eine Ein- oder Auswanderung, vielleicht einen Austausch von Substanzen durch die Wände vor sich gehen. Für diese Auffassung spricht die jetzt sichergestellte Tatsache, daß das Chlor zwischen dem Plasma und den Blutkörperchen oszilliert. Bei gesteigertem CO_2 -Druck geht ein Teil des Plasmachlors in die Blutkörperchen über, um bei Erniedrigung des Druckes wieder zurückzutreten.

¹ DOISY usw., Journ. of biol. Chem. 50; HASTINGS usw., Journ. of biol. Chem. 60.
² Journ. of Physiol. 53. Siehe auch CAMPBELL u. POULTON, Journ. of Physiol. 54. ³ Journ. of Physiol. 54.

Die durch den Chloraustausch bewirkte Ausdehnung der Pufferwirkung des Hämoglobins auf das Plasma kann man sich in der Weise zustande gekommen denken, daß eine Steigerung des CO_2 -Druckes in dem Plasma eine, wenn auch winzige Menge Salzsäure bildet. Diese Salzsäure wird von den Blutkörperchen aufgenommen, und das von dem Chlor früher gebundene Plasmaalkali wird in dieser Weise der Bindung von Kohlensäure unter Bikarbonatbildung zugänglich.

Unter den Untersuchungen, welche zur Feststellung dieses Mechanismus geführt haben, müssen zuerst die grundlegenden Versuche von ZUNTZ (1868) erwähnt werden. Er fand, daß das Totalblut ein häufig dreimal größeres Vermögen besaß, einen Kohlensäureüberschuß zu binden als ein ebenso großes Volumen Serum. Im Jahre 1878 fand NASSE, daß der Chlorgehalt des Serums vermindert wurde, wenn Kohlensäure durch Blut durchgeleitet wurde. Später ist der Chloraustausch zwischen Plasma und Blutkörperchen besonders von HAMBURGER, GÜRBER, STRAUB und MEIER, HAGGARD und YANDELL HENDERSON, VAN SLYKE und CULLEN, FRIDERICIA¹ u. a. weitergeführt worden.

Man kann also mit DOISY, EATON und CHOUKE², was das Plasma betrifft, in bezug auf sein Verhalten gegen die azidifizierende Wirkung der Kohlensäure zwischen eigener Pufferung und geliehener (von den Blutkörperchen herührender) Pufferung unterscheiden. Nach denselben Autoren sollen 84% der gesamten Pufferung geliehene Pufferung repräsentieren, was auch recht genau mit dem durch Analyse gefundenen Verlust des Plasma an Chlor unter gesteigertem CO_2 -Druck übereinstimmt.

In welcher Form das Chlor das Plasma verläßt, ist nicht entschieden, ob als undissoziiertes HCl oder als Cl-Ionen. Daß die Blutkörperchen für Säuren durchlässig sind, ist festgestellt. Die Annahme, daß das Chlor in Form von Chlorionen in die Körperchen eintritt, ist dagegen mit der Tatsache nicht gut verträglich, daß die Anionen in den Körperchen von den Anionen des Plasmas verschieden seien. Um die Steigerung des Vermögens, Kohlensäure zu neutralisieren, welche man in dem Plasma beobachtet, zu erklären, muß man entweder einen Export von Wasserstoffionen nach den Blutkörperchen oder einen Import von Hydroxylionen von da nach dem Plasma annehmen, wobei diese reaktionsbedingenden Ionen entweder in aktueller oder potentieller Form ihre Wanderung ausführen können. Der Chlorionentransport dürfte nur als eine diesen Transport der reaktionsbedingenden Ionen begleitende Erscheinung zu deuten sein, welche indessen die Entdeckung des diesbezüglichen Mechanismus erleichtert hat.

Das Vorhandensein einer semipermeablen Grenzschicht an der Oberfläche der Blutkörperchen muß ein sog. DONNANS-Equilibrium³ daselbst zustande kommen lassen, wodurch Verteilungsgleichgewichte resultieren können, welche von den gewöhnlichen Diffusionsgleichgewichten abweichen können. Inwieweit die Gesetze für dieses Equilibrium bei der Ionenoszillation durch die Grenzschicht unter Einwirkung der Arterialisierung und der Entarterialisierung des Blutes einspielen, ist unentschieden. Auch die Bedeutung des von GIRARD⁴ studierten Austausches von Elektronen durch semipermeable Membranen ist unklar.

Oben wurde hervorgehoben, daß die ganze Spiegelfraktion der Kohlensäure durch Vakuum weggetrieben werden kann, obgleich sie größtenteils aus Bikarbonat besteht, das ja sonst im Vakuum nur die Hälfte des totalen Kohlensäuregehalts abgibt. Die Erklärung liegt darin, daß wenn der Kohlensäure-

¹ ZUNTZ, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1867; NASSE, PFLÜGERS Arch. 16; GÜRBER, Sitzungsber. d. physikal.-med. Gesellsch. Würzburg 28; STRAUB und MEIER, Bioch. Zeitschr. 98; HAGGARD und YANDELL HENDERSON, Journ. of biol. Chem. 45; VAN SLYKE und CULLEN, Journ. of biol. Chem. 30; FRIDERICIA, Journ. of biol. Chem. 42. ² DOISY usw., Journ. of biol. Chem. 53. ³ Siehe z. B. HÖBERS Physikalische Chemie der Zelle. 5. Aufl.

GIRARD, Compt. rend. soc. Biol. 90.

druck erniedrigt wird, nehmen die anderen schwachen Säuren des Blutes in dem Wettstreite um das Alkali immer neue Mengen Alkali auf. Der Prozeß kommt unter solchen Umständen nicht unter Bildung von Karbonaten zum Stillstand, sondern geht weiter, bis alle Kohlensäure ausgetrieben worden ist. Auch hierbei spielen die Blutkörperchen eine Rolle. Nur wenn die Blutkörperchen anwesend sind, wird alle Kohlensäure im Vakuum abgegeben.

Kommt eine direkte Bindung der Kohlensäure durch Hämoglobin oder Proteine vor? Der Theorie, daß alle gebundene Kohlensäure bikarbonatgebunden sei, steht eine andere Theorie gegenüber, nach welcher das alkalifreie Hämoglobin in ähnlicher Weise wie es Sauerstoff bindet, auch Kohlensäure dissoziabel binden soll, etwa als Hämoglobinkarbonat. Als Urheber der Theorie dürfte SETSCHENOV¹ angesehen werden können. Auf eigenen Untersuchungen gestützt, akzeptierte auch BOHR diese Bindungsweise für eine nicht unbeträchtliche Menge der Kohlensäure. Eine Zeit recht allgemein verlassen, hat diese Hypothese in den letzten Jahren mehr Aufmerksamkeit gefunden (BUCKMASTER)². Verwandt damit ist die Auffassung, daß die Proteine des Plasmas in ähnlicher Weise Kohlensäure

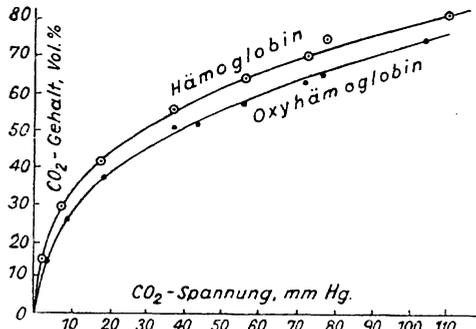


Abb. 2.

direkt binden sollen, wofür MELLANBY und THOMAS³ eingetreten sind. Im allgemeinen scheint man indessen zur Annahme zu neigen, daß das Vermögen des Hämoglobins und anderer Eiweißstoffe Kohlensäure zu binden erst bei Reaktionen und Kohlensäuredrücken, welche im Organismus nicht existieren, sich entwickelt.

Sehr ungünstig für die Annahme einer Bindung der Kohlensäure als Hämoglobinkarbonat ist die Feststellung durch TAYLOR (siehe oben), daß das Hämoglobin im Blut als Anion anwesend ist, oder, wie man auch die Sache ausdrücken kann, als Alkali-Hämoglobinat. Käme es als Hämoglobinkarbonat vor, würde das Hämoglobin sich als Kation zeigen, was indessen die Bestimmung seiner elektrischen Ladung widerlegt.

Die Kohlensäurebindung im Blute in ihrer Abhängigkeit vom CO₂-Druck. Die Kurve, welche die von dem Blute aufgenommene Kohlensäuremenge zeigt, hat bei verschiedener CO₂-Spannung (ZUNTZ [1868], JACQUET, BOHR, HALDANE usw.) eine ganz andere Form als die Sauerstoffdissoziationskurve. Sie hat nicht S-Form, sondern steigt am steilsten ganz im Anfang, und sie nähert sich nicht einem Maximum, sondern setzt mit steigendem Druck zu steigen fort (s. Abb. 2).

Auch die Kohlensäurebindungskurve wird indessen von vielen Variablen beeinflusst. Die schon hervorgehobene Differenz zwischen der Azidität der beiden Hämoglobinformen bedingt z. B., daß die Kurve desto höher liegt, je größer der

¹ Mem. Acad. St. Petersburg 26 (1879). ² Journ. of Physiol. 51. ³ MELLANBY und THOMAS, Journ. of Physiol. 54.

Prozentgehalt des Blutes an reduziertem Hämoglobin ist. (Für weitere beeinflussende Faktoren und Literaturreferenzen siehe BARCROFT, VAN SLYKE, BARR, PETERS und deren Mitarbeiter)¹.

Die wichtigsten Zahlenwerte für die Blutgase. Nach WILSON² wird hier eine Zusammenstellung der Zahlenwerte der oben diskutierten Bestandteile des normalen menschlichen Blutes während der Ruhe gegeben (mM = milli-Mol.).

	Arteriellcs Blut:	Venöses Blut:
p_{H}	7,30—7,40	7,27—7,37
Freie Kohlensäure	1,5—4,0% (= 0,67—1,8 mM)	1,7—4,2% (= 0,76—1,87 mM)
Kohlensäurespannung	22—63 mm Hg	25—65 mm Hg
Bikarbonatkohlensäure	31—56% ₀ (14—25 mM)	36—61% ₀ (16—27 mM)
Plasmachlor	370—390 mg per 100 ccm (105—110 mM)	360—370 mg per 100 ccm (102—107 mM)
Prozentuelle Sättigung des		
Hb	93—98	62—85
Sauerstofftension	84—100 mm Hg	30—60 mm Hg
Sauerstoffgehalt	17—22% ₀ (7,6—9,8 mM)	10—16% ₀ (4,9—7,1 mM)

Die Kohlensäure unter abnormen und speziell unter pathologischen Verhältnissen. Besonders das Studium der c_{H} des Blutes und der Regulation der Blutreaktion hat zu erweiterter Kenntnis des Verhaltens der Blutkohlensäure unter abnormen Verhältnissen geführt. Dies hängt damit zusammen, daß die c_{H} eben lange nach dem HENDERSON-HASSELBALCHSchen Prinzip bestimmt wurde und also eine Bestimmung sowohl der freien wie der gebundenen Kohlensäure in sich einschloß. Man erkannte die große Rolle der Kohlensäure für die Regulation der c_{H} und lernte schon früher festgestellte Tatsachen in neues Licht zu sehen.

Das Verhalten der Kohlensäure, wenn unter abnormen Verhältnissen übergroße Säuremengen in das Blut gelangen, steht eben im Dienste der c_{H} -Regulation. Wenn z. B. bei Diabetes Azetessigsäure und Oxybuttersäure in großen Mengen gebildet werden, muß dies nach den chemischen Gesetzen dazu führen, daß ein Teil des Alkali, das früher von der Kohlensäure gebunden war, von diesen Säuren unter Austreibung von Kohlensäure in Anspruch genommen wird. Dies bedingt eine Erniedrigung des Bikarbonatgehaltes des Blutes und würde also zu einer Reaktionsverschiebung führen, wenn nicht eine wichtige und empfindliche physiologische Regulation jetzt in Wirksamkeit trete. Durch gesteigerte Atmung wird das relative Übermaß an Kohlensäure schnell ausgetrieben. In der Tat ist diese, durch die Empfindlichkeit des Atmungszentrums für Wasserstoffionen (WINTERSTEIN, HASSELBALCH) bedingte Regulation so genau, daß das für die Blutreaktion maßgebende Gleichgewicht zwischen Kohlensäure und Bikarbonat wenig ändert.

Dagegen führt diese Reaktion offenbar eine allgemeine Senkung der Blutkohlensäure mit sich, deren Größe von verschiedenen Faktoren beeinflusst wird. Besonders spielt hier das Eingreifen anderer regulatorischer Mechanismen eine Rolle, welche der Organismus anwendet, um die Säuren unschädlich zu machen, speziell Ammoniakbildung und Exkretion eines sauren Harnes.

Es gibt auch gewisse Umstände, welche das Blut in alkalisierender Richtung beeinflussen. So muß schon die Absonderung der Salzsäure des Magensaftes einen Überschuß an Alkali im Blut hervorbringen. Die Reaktion wird jedoch kaum verändert, weil der Alkaliüberschuß durch die Kohlensäure in Bikarbonat

¹ BARCROFT usw., Journ. of Physiol. 56; VAN SLYKE usw., Journ. of biol. Chem. 54, 56; PETERS usw., Journ. of biol. Chem. 55, 56, 58. ² WILSON, Physiological Reviews 3.

verwandelt wird und eine entsprechende Steigerung der freien Kohlensäure durch die Atmungsregulation zustande kommt.

Die Kohlensäure bei Azidämie und Alkalämie. Während man eine Zeitlang der Auffassung war, daß im Verlaufe des Lebens beim Menschen nur sehr unbedeutende Veränderungen in der Blutreaktion möglich sind, ergibt die erweiterte Erfahrung, daß diese Veränderungen bedeutend größer sein können. Eine so niedrige p_H wie 7 und eine so hohe wie 8 hat man sicher beobachtet. Die c_H ist im vorigen Fall 10mal größer als im letzteren. Man hat also mit Zuständen von Azidämie und Alkalämie zu rechnen¹, welche von recht bedeutenden Veränderungen der Relation [Freie Kohlensäure] : [Gebundene Kohlensäure] charakterisiert sind. Dagegen sagt die c_H des Blutes nichts Sicheres über die absolute Größe des Gehaltes an den beiden Kohlensäureformen.

Im allgemeinen ist zwar Azidämie durch Erniedrigung der Menge der Blutkohlenensäure gekennzeichnet, was der Fall ist, wenn sie durch das Auftreten stärkerer Säuren im Blut verursacht ist. Wenn die Ursache der Azidämie eine Erschwerung der CO_2 -Abgabe in den Lungen ist, kann der Gehalt sowohl der freien wie auch der gebundenen Kohlensäure gesteigert sein. Wenn man mit VAN SLYKE unter „Alkalireserve“ das Bikarbonatalkali des Blutes versteht, so ist offenbar die Größe der Alkalireserve kein allgemeiner Indikator der c_H , wie man einst zu glauben geneigt war. Wie VAN SLYKE² hervorgehoben hat, sind in der Tat neun verschiedene Kombinationen zwischen Bikarbonatgehalt und c_H möglich. Der Bikarbonatgehalt kann hoch, normal oder niedrig sein und zu jedem solchen Zustand kann c_H hoch, normal oder niedrig sein.

Durch Bestimmung der tatsächlichen Wasserstoffzahl (p_H) des Blutes oder der „regulierten Wasserstoffzahl“, wie sie von HASSELBALCH³ genannt worden ist, weil sie das Endresultat der diesbezüglichen regulierenden Kräfte des Organismus repräsentiert, kann man daher eine bestehende „Azidosis“ in der Bedeutung einer Anhäufung abnormer Säuren oder abnormer Säuremengen nicht entdecken. Dagegen gibt wenigstens im allgemeinen die „reduzierte Wasserstoffzahl“ darüber Auskunft. Unter diesem Namen versteht HASSELBALCH die Wasserstoffzahl, welche erhalten wird, nachdem das Blut ins Gleichgewicht mit einer Atmosphäre von 40 mm Kohlensäurespannung gebracht worden ist; also einer Kohlensäurespannung, welche für normale Individuen charakteristisch ist. Wenn es sich um Blut handelt, das durch Austreiben von Kohlensäure und Senkung der Kohlensäurespannung seine Wasserstoffzahl beibehalten hat, muß es jetzt bei dieser höheren Kohlensäurespannung in vitro eine Reaktionsverschiebung zeigen und die dabei auftretende Wasserstoffzahl wird also ein Maß für die Menge der anwesenden abnormen Säuren bilden.

¹ Die Bezeichnung Azidämie scheint als Bezeichnung einer sauren Blutreaktion dem vieldeutigen Ausdruck Azidosis vorzuziehen zu sein. Zuerst wurde Azidosis als Bezeichnung des Zustands, den man zur Zeit häufig Ketosis nennt, verwendet, der also durch das Auftreten von Azetessigsäure usw. im Organismus charakterisiert ist. Eine naheliegende Deutung der Bezeichnung Azidosis führte zu einer Erweiterung ihres ursprünglichen Inhalts. Sie wurde für eine Anhäufung von Säuren im Organismus überhaupt verwendet, aber auch für eine Änderung der Blutreaktion in saurer Richtung. Man führte weiter die Bezeichnungen „inkompensierte“ und „kompensierte“ Azidosis ein, je nachdem durch die Säuren die c_H in saurer Richtung verändert wurde oder sich unverändert hielt. Die Bezeichnung Alkalämie dürfte auch zur Zeit besser präzisiert sein als „Alkalosis“. ² Betreffend die Probleme, welche das „Säuren-Basengleichgewicht“ im Blut darbieten, siehe die Zusammenfassung von WILSON, *Physiol. Reviews* 3, Y. HENDERSON, *Physiol. Reviews* 5; The Haemoglobin Committee of the Medical Research Council, Special Rep. Series 72 (The acide - base equilibrium of the Blood), London 1923. Über die Bindung der Kohlensäure im Blut bei abnormen Verhältnissen siehe LOEWY, *Handb. d. Bioch.* 2. Aufl., 6 und BRWOOD, *Bull. d. l. Soc. d. Chim. Biol.* 1925. ³ *Bioch. Zeitschr.* 74.

II. Die Gase der Lymphe und der Sekrete.

Sauerstoffgehalt der Lymphe und der Sekrete. Die Frage nach dem Gasgehalt und der Gasspannung der Lymphe und der Sekrete wurde während der letzten 40 Jahren recht wenig behandelt. Aus den älteren Untersuchungen (HAMMARSTEN¹, DAENHARDT und HENSEN², betreffend die Lymphe, PFLÜGER³ und KÜLZ⁴ betreffend die Sekrete und Exkrete, EWALD⁵ betreffend die Transsudate und Exsudate) scheint, was den Sauerstoffgehalt dieser Flüssigkeiten betrifft, hervorzugehen, daß sie höchstens Spuren von Sauerstoff enthalten. Spätere Untersuchungen von FREDERICQ⁶ ergaben, daß die Exkrete eine sehr niedrige Sauerstoffspannung, gewöhnlich unter 1% einer Atmosphäre, zeigen. Nur für den Speichel haben PFLÜGER und KÜLZ einen beträchtlicheren Sauerstoffgehalt, 0,6–1% (?) gefunden.

Da die diesbezüglichen Flüssigkeiten keinen respiratorischen Farbstoff besitzen, ist es selbstverständlich, daß sie den Sauerstoff nur in physikalischer Lösung enthalten können, was den überhaupt möglichen Sauerstoffgehalt recht niedrig macht. Auch wenn sie bei dem alveolaren Sauerstoffdruck mit Sauerstoff gesättigt wären, würde dies, wenn wir von dem Absorptionsvermögen des Wassers ausgehen, bei 38° nur einen Sauerstoffgehalt von etwa 0,3% bedeuten. Die für den Sauerstoffgehalt und die Sauerstofftension dieser Flüssigkeiten vor allem maßgebende Sauerstofftension in den Geweben dürfte nach neueren Anschauungen in den meisten Geweben etwas niedriger als die kapillare Sauerstofftension sein. Diese Sauerstofftension ist also jedenfalls deutlich positiv und man neigt daher jetzt zu der Auffassung, daß die bisherigen Angaben, daß der Sauerstoffdruck dieser Flüssigkeiten beinahe Null ist, nicht richtig sind. KROGH⁷ hat auch in einem Fall gefunden, daß frisch gelassener Harn einen Sauerstoffdruck von 20 mm Hg zeigte. In sehr verdünntem Harn hat er einen Druck von 35 mm Hg beobachtet und betrachtet diesen Wert als mit der aktuellen Tension in der Niere übereinstimmend. Die bisher gefundenen, wahrscheinlich zu niedrigen Werte ist KROGH geneigt durch einen Sauerstoffverbrauch in den Flüssigkeiten, ehe sie analysiert worden sind, zu deuten. Er hat selbst einen solchen Verbrauch im Harn gefunden.

Kohlensäuregehalt der Lymphe und der Sekrete. Viel höher ist der Kohlensäuregehalt der betreffenden Flüssigkeiten. HAMMARSTEN fand für die Hundelymphe 37,4–53,1%. PFLÜGER fand in einer stark alkalischen Galle 19% auspumpbare und 54,9% festgebundene, in einer neutralen Galle nur 6,6% auspumpbare und 0,8% festgebundene Kohlensäure.

Für die Spinalflüssigkeit und die Lymphe fanden COLLIP und BACKUS⁸ beim Hunde etwa denselben CO₂-Gehalt (oder genauer Alkalireserve) wie für das Plasma.

Der alkalische Speichel ist ebenfalls sehr reich an Kohlensäure. Als Mittel ist aus zwei von PFLÜGER ausgeführten Analysen ergab sich für den Submaxillarspeichel des Hundes ein Gehalt von 27,5% auspumpbarer und 47,4% chemisch gebundener oder im ganzen von 74,9% Kohlensäure. In dem Parotisspeichel des Menschen fand KÜLZ⁹ in maximo 65,78% Kohlensäure, von denen 3,31% auspumpbar und 62,47% fest chemisch gebunden waren. Aus diesen und anderen Angaben über die Mengen der auspumpbaren und der chemisch gebundenen

¹ Ber. d. k. sächs. Gesellsch. d. Wissensch., math.-phys. Kl. 23. ² VIRCHOWS Arch. 37. ³ PFLÜGERS Arch. 1 u. 2. ⁴ Zeitschr. f. Biol. 23. ⁵ Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1873 u. 1876. ⁶ Arch. internat. d. Physiol. 8. ⁷ KROGH, The Respiratory Exchange of Animals and Man. London 1916. S. 77. ⁸ COLLIP and BACKUS, Amer. Journ. of Physiol. 51. ⁹ KÜLZ, Zeitschr. f. Biol. 23. Es scheint, als wären die Zahlen von KÜLZ nicht bei 760 mm Hg, sondern bei 1 m berechnet worden.

Kohlensäure in den alkalischen Sekreten folgt, daß in ihnen wenigstens nicht in merkbarer Menge irgendwelche, den Eiweißkörpern des Blutserums analog, d. h. als schwache Säuren, wirkende Stoffe vorkommen.

Die sauren oder jedenfalls im allgemeinen nicht alkalischen Sekrete, Harn und Milch, enthalten dagegen bedeutend weniger Kohlensäure, die fast ihrer ganzen Menge nach auspumpbar ist und die zum Teil von dem Natriumphosphate locker gebunden zu sein scheint. Die von PFLÜGER in Milch und Harn für die Gesamtkohlensäure gefundenen Zahlen waren bzw. 10 und 18,1–19,7%. Nach L. VAN SLYKE¹ beträgt indessen der Kohlensäuregehalt der frischen Kuhmilch nur 4–4,5%. Die Spannung der Kohlensäure im Sekrete und Exkrete wurde von FREDERICQ² untersucht. Er fand für Menschenharn 10%, für Hundeharn 11%, für die Galle von Hund, Ochs und Schwein 9%, für Hundespeichel 10% und für den Hundepankreassaft 14%, wobei alle Werte Prozente einer Atmosphäre bedeuten.

Wie der Gasgehalt und die Gasspannung der Sekrete und Exkrete von verschiedenen Variablen abhängt, ist wenig bekannt. Was den Harn betrifft, dürfte der Kohlensäuregehalt großen Variationen unterworfen sein. Durch Fütterung mit Bikarbonat, wie es z. B. bei der SELLARDSCHEN³ Retentionsprobe geschieht, kann die Menge der gebundenen Kohlensäure so hoch steigen, daß der Harn beim Zusatz von Säuren Kohlensäure in Blasenform entwickelt.

Gasgehalt der Transsudate. Über den Gasgehalt pathologischer Transsudate liegen besondere Untersuchungen von EWALD⁴ vor. Er fand in diesen Flüssigkeiten von Sauerstoff nur Spuren oder jedenfalls nur sehr geringfügige Mengen, von dem Stickstoffe aber etwa dieselben Mengen wie im Blute. Der Gehalt an Kohlensäure war größer als in der Lymphe (von Hunden) und in einigen Fällen sogar größer als in dem Erstickungsblute (Hundeblut). Die Spannung der Kohlensäure war größer als im venösen Blute. In den Exsudaten nimmt der Gehalt an Kohlensäure, namentlich an festgebundener, mit dem Alter der Flüssigkeit zu, wogegen umgekehrt die Gesamtmenge Kohlensäure und besonders die Menge der fest gebundenen mit dem Gehalte an Eiterkörperchen abnimmt.

III. Der Gasaustausch zwischen dem Blute einerseits und der Lungenluft und den Geweben andererseits.

Ort der Oxydationen. Besonders seit den Untersuchungen von PFLÜGER und seinen Schülern weiß man, daß die Oxydationen im Tierkörper nicht in den Flüssigkeiten und Säften verlaufen, sondern an die Formelemente und Gewebe gebunden sind. Es ist allerdings wahr, daß im Blute selbst Oxydationen verlaufen; aber diese Oxydationen rühren, wie es scheint, wesentlich von den Formelementen her und dürften nach MORAWITZ⁵ Untersuchungen nicht dem obigen Satz widersprechen, daß die Oxydationen fast ausschließlich in den Zellen verlaufen.

Äußere und innere Atmung. Der Gaswechsel in den Geweben, den man auch als „innere Atmung“ bezeichnet hat, besteht hauptsächlich darin, daß aus dem Blute in den Kapillaren Sauerstoff in die Gewebe hineinwandert, während umgekehrt die Blutkohlendensäure aus den Geweben in das Blut der Kapillaren übergeht. Der Gaswechsel in den Lungen, den man als „äußere Atmung“ bezeichnet hat, muß umgekehrt, wie ein Vergleich der ein- und ausgeatmeten Luft lehrt, darin bestehen, daß das Blut aus der Lungenluft Sauerstoff aufnimmt und an dieselbe Kohlensäure abgibt. Dies schließt natürlich nicht aus, daß in

¹ Journ. of biol. Chem. 42. ² Arch. internat. d. Physiol. 10. ³ Bull. Johns Hopkins Hosp. 23. ⁴ C. A. EWALD, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1873 u. 1876. ⁵ Arch. f. klin. Med. 103.

den Lungen wie in jedem anderen Gewebe eine innere Atmung, also eine Aufnahme von Sauerstoff und Abgabe von Kohlensäure seitens der Gewebe stattfindet. Dieser Anteil der Lungen in der inneren Atmung wurde einst von BOHR und HENRIQUES¹ recht hoch geschätzt. HENRIQUES² hat später selbst gefunden, daß diese Anschauung sich nicht aufrecht halten läßt, was auch mit den Untersuchungen von EVANS und STARLING³ übereinstimmt.

Triebkräfte des Gaswechsels. Welcher Art sind nun die bei diesem doppelten Gaswechsel sich abspielenden Prozesse? Ist der Gasaustausch einfach die Folge der ungleichen Spannung der Gase im Blute einerseits und Lungenluft bzw. Geweben andererseits? Gehen die Gase also, den Gesetzen der Diffusion entsprechend, von dem Orte des höheren Druckes zu dem des niedrigeren über oder sind hierbei auch andere Kräfte und Prozesse wirksam?

Diese Fragen fallen der Hauptsache nach mit einer anderen, nämlich mit der nach der Spannung des Sauerstoffes und der Kohlensäure im Blute, bzw. in Lungenluft und Geweben zusammen.

Die ersten Versuche, die Gastensionen in der Lunge und im Blut zu bestimmen, wurden schon 1855 von BECHER⁴ in Zürich ausgeführt. Spätere Versuche von HOLMGREN (1865) im LUDWIGS Laboratorium machten es wahrscheinlich, daß die Kohlensäurespannung in der Lungenluft und in dem venösen Blut etwa dieselbe sei, wozu LUDWIG bemerkte, daß dies für eine ganz passive Rolle der Lunge bei dem Gasaustausch zu sprechen scheine. Neue Versuche von J. J. MÜLLER wurden indessen von LUDWIG⁵ als ein Beweis für eine aktive Sekretion der Kohlensäure durch die Lunge gedeutet, eine Auffassung, welche indessen von PFLÜGER und seinen Eleven STRASSBURG und WOLFFBERG⁶ auch unter Rücksichtnahme auf die Spannungsverhältnisse des Sauerstoffes einer Experimentalkritik unterworfen wurde, und durch welche die Diffusionstheorie des Gasaustausches eine Stütze erhielt. Im Jahre 1890 veröffentlichte BOHR⁷ eine Reihe von Untersuchungen mit gleichzeitiger Bestimmung der betreffenden Gastensionen im Blut und Lungenluft und kam dabei zu der Auffassung, daß die Tension des Sauerstoffes im Blut bisweilen höher als in der Lungenluft ist, und daß umgekehrt die Kohlensäure in der Lungenluft bisweilen eine höhere Tension als im Blute zeigt, was ihm entschieden für die Sekretionstheorie zu sprechen schien. Vor allem durch FREDERICQ⁸ wurden die Versuche BOHRs einer scharfen Kritik unterworfen; andererseits fanden sie eine Stütze, wenigstens was die Sauerstoffaufnahme betrifft, in den seit 1897 veröffentlichten Versuchen von HALDANE⁹ und Mitarbeitern. Eine entscheidende Wendung nahm dieser Streit durch die mit verfeinerter Methodik ausgeführten Untersuchungen von A. und M. KROGH¹⁰ (1910). HALDANE änderte nun seine Ansicht dahin, daß eine aktive Sekretion des Sauerstoffes in das Blut hinein nur dann stattfindet, wenn der Spannungsunterschied zur Deckung des Sauerstoffbedürfnisses des Organismus nicht genügend ist. Dies soll bei anstrengender Arbeit und bei niedrigem äußeren Sauerstoffdruck der Fall sein. Neue Versuche von A. und M. KROGH¹¹ scheinen auch diesem Standpunkt den Boden unter den Füßen entzogen zu haben. Zur Zeit dürfte die Diffusionstheorie allgemein akzeptiert sein. In diesem Streit hat auch die ZUNTzsche Schule, besonders LOEWY wichtige Gründe für die Diffusionstheorie geliefert¹². (Siehe auch HALDANE¹³ und BRIGGS¹³.)

Zusammensetzung der Respirationsluft. Über die Zusammensetzung sowohl der atmosphärischen Luft wie auch der Expirationsluft liegen zahlreiche Untersuchungen vor. Die atmosphärische Luft ist, wenn man von den Änderungen des Wasserdampfes absieht, sehr konstant zusammengesetzt, während die Expirationsluft große Variationen darbietet. Von dem Gehalt an Wasserdampf abgesehen, ist die Zusammensetzung dieser Luftarten in Volumprozent:

	Sauerstoff	Stickstoff und Argon	Kohlensäure
Atmosphärische Luft	20,95	79,02	0,03
Expirationsluft, Mittelwert . . .	16,00	79,60	4,40

¹ Zentralbl. f. Physiol. 6. ² Bioch. Zeitschr. 71. ³ Journ. of Physiol. 46. ⁴ Siehe WOLFFBERG, PFLÜGERS Arch. 4. ⁵ Arbeiten aus d. physiol. Anst. zu Leipzig 1870. ⁶ PFLÜGERS Arch. 4 u. 6. ⁷ Skand. Arch. f. Physiol. 2. ⁸ Zentralbl. d. Physiol. 7. ⁹ Journ. of Physiol. 20, 22, 44. ¹⁰ Skand. Arch. f. Physiol. 23. ¹¹ Journ. of Physiol. 49. ¹² Siehe LOEWY in OPPENHEIMERS Handb. 4, 1. ¹³ HALDANE hält in seinem Buch „Respiration“ (1922) seine Ansicht über die Sauerstoffsekretion der Lunge aufrecht und stützt sich dabei auf neue Versuche von BRIGGS, Journ. of Physiol. 54.

Die Steigerung des Stickstoffgehaltes in Expirationsluft ist nur eine Konsequenz davon, daß das Totalvolumen der Luft durch die Respiration im allgemeinen vermindert wird, weil die Menge des absorbierten Sauerstoffes größer ist als die Menge der abgegebenen Kohlensäure.

Bei einem mittleren Barometerstande von 760 mm entspricht der Partiardruck des Sauerstoffes in der atmosphärischen Luft einem Druck von rund 150 mm Hg.

Wenn man die volumprozentische Zusammensetzung und den Druck eines Gasgemisches kennt, kann man die Partiardrucke der einzelnen Gase berechnen. Bei 760 mm Barometerdruck kommt z. B. auf den Sauerstoff in trockener Luft

$$760 \cdot \frac{20,95}{100} = 159,22 \text{ mm Hg.}$$

Bei der Berechnung der Partiardrucke in einem mit Wasserdampf gesättigten Gasraume wird zuerst die Dampfspannung von dem Totaldrucke abgezogen. Der Partiardruck des Sauerstoffes in der Alveolarluft ist, da die Dampfspannung bei 37° 46,6 mm Hg beträgt und wenn wir mit einem Sauerstoffgehalt von 15% rechnen:

$$(760 - 46,6) \cdot \frac{15}{100} = 107,01.$$

Die Alveolarluft. Die Expirationsluft ist indessen bekanntlich ein Gemenge von Alveolarluft mit den in den Luftwegen zurückgebliebenen Resten von inspirierter Luft, und für den Gasaustausch in den Lungen kommt also in erster Linie die Zusammensetzung der Alveolarluft in Betracht. Über die Zusammensetzung der letzteren beim Menschen liegen von verschiedenen Autoren ausgeführte Berechnungen vor. Aus dem von VIERORDT bei normaler Respiration gefundenen mittleren Kohlensäuregehalte der Expirationsluft, 4,63%, hat schon ZUNTZ¹ den wahrscheinlichen Wert des Kohlensäuregehaltes in der Alveolarluft gleich 5,44% berechnet. Wollte man, von diesem Werte ausgehend, unter der Voraussetzung, daß der Stickstoffgehalt der Alveolarluft nicht wesentlich von dem der Expirationsluft abweicht, den Mindergehalt der Alveolarluft an Sauerstoff, der Inspirationsluft gegenüber, gleich 6% annehmen, so würde also die Alveolarluft rund 15% Sauerstoff enthalten. Da der Totaldruck der Lungenluft, nach Abzug der Wasserdampftension von etwa 50 mm, zu rund 710 mm berechnet werden kann, würde also beim Menschen der Partiardruck des Sauerstoffes auf etwa 106 mm und derjenige der Kohlensäure auf etwa 45 mm anzusetzen sein. Später hat BOHR² die folgende Formel für die Berechnung der Zusammensetzung der Alveolarluft gegeben:

$$x = \frac{AE - aI}{A - a},$$

in welcher die prozentische Zusammensetzung eines Gases in der Aus- und Einatemungsluft mit resp. E und I bezeichnet wird und A das Volumen eines einzelnen Atemzuges und a das Volumen des schädlichen Raumes bedeutet.

Auf Grund mehrerer, an verschiedenen Personen ausgeführter Respirationsversuche hat danach LOEWY³ Werte ausgerechnet, die für die alveolare Sauerstoffspannung meistens zwischen 100 und 105 mm Hg und für die alveolare Kohlensäurespannung zwischen 32 und 42 mm Hg sich bewegten.

Viel benutzt ist die direkte Methode zur Bestimmung der Alveolarluft, welche von HALDANE und PRIESTLEY⁴ angegeben worden ist. Teils nach einer Expiration, teils nach einer Inspiration führt man eine tiefe und schnelle Expiration durch eine mit einem Mundstück ausgerüstete lange Röhre aus. Sobald diese Expiration beendet worden ist, wird das Mundstück mit der Zunge geschlossen und dann wird eine Probe der Luft, welche sich in der Röhre unmittelbar vor dem Mundstück befindet, zur Analyse entnommen. Durch die

¹ Vgl. ZUNTZ, HERMANN'S Handb. 4, 2, 105 u. 106. ² Skand. Arch. f. Physiol. 2. ³ Handb. d. Bioch., 2. Aufl. 6. ⁴ Journ. of Physiol. 32. Siehe auch L. LOEB, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 11.

tiefe Expiration ist der schädliche Raum ausgewaschen worden und die am Ende der Expiration ausgeatmete Luft, welche sich proximal in der Röhre befindet, kann als reine Alveolarluft angesehen werden. Die Werte wechseln, je nachdem man einen solchen Versuch nach einer Inspiration oder einer Expiration macht. Man nimmt einen Mittelwert zwischen den so erhaltenen Werten. Für seine eigene Alveolarluft erhielt HALDANE einen Wert von 5,6% Kohlensäure, was einem Druck von 42,6 mm Hg entspricht. Die Sauerstoffwerte liegen um 100 mm Hg.

Sowohl die oben angeführte indirekte als auch die HALDANESCHE Methode sind mehreren Einwänden offen und mehrfalls modifiziert worden (LOEB, TRENDELENBURG, SCHALL u. a.)¹.

Die Zusammensetzung der Alveolarluft wechselt indessen unter verschiedenen Bedingungen. Hierbei scheint der Kohlensäuregehalt oder noch exakter der Kohlensäuredruck in der Weise zu variieren, wie es für die Konstanz der Blutreaktion am besten ist. So fand DODDS², daß schon die mit einer Mahlzeit verbundene Salzsäuresekretion eine solche Regulation der Atmung zustande bringt, daß der Kohlensäuredruck in den Alveolen gesteigert wird, was zur Kompensation der Alkalianhäufung im Blut dient. Umgekehrt wird der alveolare Kohlensäuredruck niedriger, wenn die Absonderung der alkalischen Digestions-säfte beginnt.

Indessen spielt auch die Reizbarkeit des Atemzentrums ein und die Größe der alveolaren Kohlensäurespannung kann daher nicht als allein abhängig von der H-Ionenkonzentration des Blutes angesehen werden (HASSELBALCH)³.

Einen großen Einfluß auf den Partiardruck des Sauerstoffs in der Alveolarluft übt eine Erniedrigung des äußeren Luftdruckes aus. In einem gewissen Grade kann jedoch die alveoläre Sauerstoffspannung durch Änderung der Atemgröße derart reguliert werden, daß bei stark herabgesetztem Sauerstoffgehalt der Inspirationsluft die Alveolarluft, infolge Steigerung der Atemgröße, trotzdem denselben Sauerstoffgehalt wie bei höherem Sauerstoffpartiardruck der Inspirationsluft zeigen kann (LOEWY)⁴. So fand z. B. LOEWY denselben Sauerstoffgehalt, 6,1%, in der Alveolarluft bei einem Sauerstoffgehalte der Inspirationsluft von 16 und von 10,15%, weil die Atemgröße in letzterem Falle pro Minute 8,5 Liter gegenüber nur 4,9 im ersteren betrug.

Als unterste Grenze des Sauerstoffdruckes in der Alveolarluft, bei welcher der Stoffumsatz qualitativ und quantitativ normal ablaufen kann, hat A. LOEWY⁵ einen Druck gleich 30 mm Hg gefunden.

Mit den Gasspannungen, wie sie in der Alveolarluft gegeben sind, müssen nun die im Blute verglichen werden, wenn in den Mechanismus des Gasaustausches Einsicht gewonnen werden soll.

Für die Bestimmung der Gasspannungen im Blute verwendet man für diesen Zweck konstruierte Apparate.

Die aerotonometrischen Methoden. Nach der aerotonometrischen Methode PFLÜGERS⁶ läßt man das Blut direkt aus der Arterie oder Vene durch ein Glasrohr fließen, welches ein Gasgemenge von bekannter Zusammensetzung enthält. Ist die Spannung z. B. der Kohlensäure in dem Blute größer als in dem Gasgemenge, so gibt das Blut an letzteres Kohlensäure ab, während es in entgegengesetztem Falle Kohlensäure aus dem Gasgemenge aufnimmt. Durch Analyse des Gasgemenges nach beendeter Blutdurchleitung läßt sich also feststellen, ob die Spannung der Kohlensäure im Blute größer, resp. kleiner als in dem Gasgemenge

¹ LOEB, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 11; TRENDELENBURG, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 14; SCHALL, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 14. Siehe auch die Literaturangaben bei LOEWY, Handb. d. Bioch., 2. Aufl., 6. ² Journ. of Physiol. 54. ³ Bioch. Zeitschr. 46. ⁴ A. LOEWY, Unters. über die Respiration und Zirkulation usw. Berlin (Hirschwald) 1895; ferner Zentralbl. f. Physiol. 13, 449 und Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1900. ⁵ OPPENHEIMERS Handb. d. Bioch. IV. 1. S. 224. ⁶ Siehe WOLFFBERG, STRASSBURG und NUSSBAUM, PFLÜGERS Arch. 6 u. 7.

gewesen ist. Durch eine hinreichend große Anzahl von Bestimmungen, besonders wenn der Kohlensäuregehalt des Gasgemenges von Anfang an der wahrscheinlichen Tension dieses Gases im Blute möglichst genau entsprechend gewählt wird, kann auch auf diese Weise die Spannung der Kohlensäure im Blute ermittelt werden. Nach derselben Methode ist auch die Sauerstoffspannung bestimmt worden.

Mit einem solchen Hämataerometer hat BOHR¹ Versuche über die Gasspannungen im zirkulierenden arteriellen Blut angestellt. Er ließ das Blut, dessen Gerinnung durch Injektion von Peptonlösung oder Blutegelinfus verhindert wurde, durch diesen Apparat aus der einen durchschnittenen Karotis in die andere zurück oder aus der Arteria cruralis in die entsprechende Vena cruralis zurückfließen. Während seiner Strömung durch den Apparat stand das Blut im Diffusionsaustausch mit da eingeschlossenen Gasgemengen, welche nachher analysiert wurden. HÜFNER² und FREDERICQ³ haben indessen gezeigt, daß in diesen BOHR'schen Versuchen vollständiges Gleichgewicht zwischen dem Gas in dem Apparate und den Gasen im Blut wahrscheinlich nicht eingetreten sei.

Endlich hat KROGH⁴ in seinem Mikrotonometer einen Apparat angegeben, der den höchsten Anforderungen entspricht. Ein Luftbläschen von wenigen Kubikmillimetern Rauminhalt wird in das strömende Blut gebracht, wo es in einigen Minuten eben wegen seines kleinen Volumens seine Gasspannung mit der des Blutes ausgleicht. Nachher wird das Luftbläschen in einer Meßkapillare analysiert.

Sauerstoffspannung im arteriellen Blut. Schon aus den älteren Spannungsversuchen ging hervor, daß die Spannung des Sauerstoffes in dem arteriellen Blut eine verhältnismäßig hohe ist. So fand HERTER⁵ als Mittelwert für die Sauerstofftension im arteriellen Hundeblood 78,7 mm Hg und FREDERICQ⁶ fand einen Wert von 91–99 mm, Werte, welche indessen gut mit einer Diffusionstheorie verträglich sind, da die alveolare Sauerstoffspannung unter gewöhnlichen Verhältnissen 100 mm Hg und mehr sein dürfte.

Endlich haben KROGH'S⁷ Versuche ausnahmslos ergeben, daß die Sauerstoffspannung des arteriellen Blutes stets um 7,5–15 und in gewissen Fällen auch 20–25 mm Hg niedriger ist, wie die gleichzeitig bestimmte der Alveolenluft, die Kohlensäurespannung im Blute dagegen etwas, aber recht wenig höher, als in letzterer ist.

Wenn also die Tension des Sauerstoffes im Blut immer niedriger als diejenige in der Alveolarluft ist und wenn wenigstens die theoretische Möglichkeit da ist, daß die Sauerstoffaufnahme nur durch Diffusion zustande kommt, bleibt jedoch die Frage noch zu beantworten, ob die Diffusion auch quantitativ genügend ist, um die Sauerstoffaufnahme auch unter schwierigen Verhältnissen, z. B. bei Muskelarbeit bei niedrigem Sauerstoffdruck, zu erklären. Und dieselbe quantitative Frage muß auch für die Kohlensäureabgabe beantwortet werden.

Die Diffusion der Gase durch die Membranen der Lungen. Die Gasmenge, die in einer bestimmten Zeit durch eine Membran diffundiert, ist von der Flächengröße und der Dicke der Membran, von dem Absorptionskoeffizienten für das betreffende Gas und von dem Spannungsunterschied an den beiden Seiten der Membran abhängig. Mehrere von diesen Faktoren sind, was die Lungen betrifft, schwierig zu bestimmen. Schon der am häufigsten angewendete Wert für die Ausdehnung der Atmungsfläche der Lungen, 90 qvm (ZUNTZ)⁸, ist recht unsicher und wie ZUNTZ bemerkt, ein Minimalwert, da bei seiner Ausrechnung keine Rücksicht auf die Erscheinung genommen worden ist, daß die Kapillaren die Membran gegen den Alveolenraum vorwulsten. HÜFNER⁹ schätzt denselben Wert zu 140 qvm und die individuellen Variationen dürften so groß sein, daß man für individuelle Experimente nicht ohne weiteres einen Durchschnittswert anwenden kann. Auch der nicht selten angegebene Wert von 0,004 mm (HÜFNER) für den Diffusionsweg, also die Dicke der Alveolenwand und der Gefäßwand ist unsicher.

¹ Skand. Arch. f. Physiol. 2. ² Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1890. ³ Zentralbl. f. Physiol. 7. ⁴ Skand. Arch. 20 u. 23. ⁵ Zeitschr. f. physiol. Chem. 3. ⁶ Zentralbl. f. Physiol. 7 und Travaux du lab. de l'inst. de physiol. de Liège 5 (1896). ⁷ Skand. Arch. f. Physiol. 23. ⁸ HERMANN'S Handb. IV, 2, S. 90. ⁹ Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 21.

LOEWY und ZUNTZ¹ haben jedenfalls die Schnelligkeit der Diffusion von Kohlensäure und Stickoxydul durch die Froschlunge bestimmt und haben daraus die Schnelligkeit berechnet, mit welcher Sauerstoff durch die Respirationsmembran der Menschenlunge diffundieren muß. Sie schätzen, daß bei einer Druckdifferenz von 35 mm Hg 6,76 ccm Sauerstoff durch jeden qvcm der Alveolarwand passieren muß. Für die ganze Lungenfläche würde dies eine Absorption von 6083 ccm Sauerstoff bedeuten. Da die von einem ruhenden Menschen per Minute absorbierte Menge Sauerstoff nur etwa 300 ccm beträgt, sind nach ihnen offenbar die Diffusionsverhältnisse der Lungen so günstig, daß auch bei gesteigertem Sauerstoffbedürfnis und vermindertem Tensionsunterschied genügend Sauerstoff eindiffundieren kann. Für die Kohlensäure stellen sich die Verhältnisse noch günstiger. Dies Gas diffundiert durch eine feuchte Membran etwa 25mal schneller als Sauerstoff, so daß in der Tat eine Tensionsdifferenz von nur 0,03 mm Hg genügt, um 250 ccm Kohlensäure per Minute durch die Respirationsmembran zu treiben.

Von A. und M. KROGH wurde dieselbe Frage in der Weise in Angriff genommen, daß sie für das Kohlenoxyd bestimmten, wieviel von diesem Gase bei einem gewissen niedrigen CO-Druck in Alveolarluft von den Lungen aufgenommen wird. Die Bindungsweise des Kohlenoxyds berechtigt zu der Annahme, daß die Spannung dieses Gases im Blute als verschwindend klein, als Null angesehen werden kann. Die Spannung des Gases in den Alveolen repräsentiert also zur selben Zeit auch den Spannungsunterschied. In dieser Weise fanden sie, was sie die Lungendiffusionskonstante nennen, also die Menge eines bestimmten Gases, in ccm gemessen, welche per Minute und per mm Spannungsdifferenz von den Alveolen ins Blut hereindiffundieren kann. Da die Diffusion verschiedener Gase für eine Flüssigkeit ihrem Absorptionskoeffizienten proportional ist, läßt sich aus der Diffusionskonstante des Kohlenoxyds auch diejenige für Sauerstoff und Kohlensäure berechnen. Für den Sauerstoff betrug die Lungendiffusionskonstante bei normalen, gewachsenen Individuen 23,7—43,3 während der Ruhe und 37,0—56,1 während der Arbeit². Die Berechnungen von A. und M. KROGH zeigen, daß die Diffusion unter solchen Verhältnissen genügt, um die höchste beobachtete Sauerstoffaufnahme, pro Minute etwa 4 Liter, ebenso wie die Sauerstoffaufnahme bei Arbeit in verdünnter Luft zu erklären, z. B. die berechnete Sauerstoffaufnahme der Teilnehmer einer Expedition am Himalaya bei nur 312 mm Luftdruck.

Wenn z. B. die Tension des Sauerstoffes und der Kohlensäure in der Alveolarluft 107 bzw. 40 mm Hg ist und die entsprechenden Werte für das Venenblut 37 bzw. 46 mm sind, ist die größte Spannungsdifferenz 70 bzw. 6 mm. Während des Ausgleiches der Spannungsdifferenzen werden sie immer kleiner und man muß bei der Berechnung der Gasmengen, welche durch die vorhandenen Spannungsdifferenzen durch die Lungen getrieben werden, Mittelwerte anwenden, welche der Berechnung zugänglich sind. Wenn ein Mittelwert von 55 mm vorliegt, können bei der oben angegebenen Größe der Lungendiffusionskonstante 1300—2380 ccm Sauerstoff per Minute absorbiert werden, und auch wenn die mittlere Spannungsdifferenz nur 15 mm ist, kann 355²—650 ccm aufgenommen werden, was mehr ist, als der normale Stoffwechsel benötigt. Die Berechnung zeigt, daß der Körper auch dann, wenn die alveolare Sauerstoffspannung auf 40 mm fällt, durch Diffusion die nötige Sauerstoffmenge bekommen kann.

Zu ähnlichem Resultat kam auch BARCROFT mit Mitarbeitern³. Eine Versuchsperson verweilte 6 Tage lang in einem geschlossenen Zimmer, dessen Luft zum Schluß eine Sauerstoffspannung von nur 84 mm Hg aufwies. Eine am Ende

¹ Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1904. ² Journ. of Physiol. 39. ³ BARCROFT, COOKE usw., Journ. of Physiol. 53 und BARCROFT, BINGER usw., Philos. Transact. London. B. 211.

des 6. Tages entnommene Probe des Blutes der Radialarterie zeigte einen Sauerstoffdruck, der kleiner als der alveolare war.

Auch nach noch längerer Adaptation für eine niedrige Sauerstoffspannung findet die Sauerstoffaufnahme durch die Lungen nur durch Diffusion statt. In einer Höhe von 4650 m (in Peru) fanden BARCROFT und seine Mitarbeiter weder bei den Mitgliedern der dahingesandten Expedition noch bei den dort wohnhaften und zweifellos akklimatisierten Menschen Spannungswerte für den Sauerstoff im Blut und in der Alveolarluft, welche als Beweis für eine Sauerstoffsekretion der Lungen dienen konnten.

Die Gasspannungen im venösen Blut. Auch für die Sauerstoff- und Kohlensäurespannung in venösem Blute, das vom rechten Ventrikel durch die Pulmonalarterie in die Lungen strömt, disponieren wir über an Menschen gewonnenen Werten. Unter Anwendung des Prinzipes, das zuerst von PFLÜGER und seinen Schülern WOLFFBERG und NUSSBAUM für Tierversuche eingeführt wurde, haben LOEWY und v. SCHROETTER¹ 1905 einen Katheter in einen Bronchienast durch die Trachea eingeführt, wonach der Bronchienast durch einen aufblähbaren Tampon, der um den Katheter oberhalb seiner Mündung angebracht war, geschlossen wurde. Dadurch war die Luft in einem größeren Lungenabschnitt abgesperrt. Nachdem Spannungsgleichgewicht zwischen der abgesperrten Lungenluft und dem zu den Lungen strömenden Blut, also dem Pulmonalarterienblut eingetreten war, wurden durch eine Analyse der Luft die Spannungsverhältnisse der Gase im Pulmonalarterienblut bestimmt.

Im Jahre 1909 wurde von PLESCH² eine andere, nachher viel benutzte Methode eingeführt. Er wendete sozusagen die Lungen in ihrer Gesamtheit als Tonometer an, indem er die Versuchspersonen in einen geschlossenen Gummisack hin- und zurückatmen ließ, wobei jedoch der Versuch kürzere Zeit als ein normaler Kreislauf dauern mußte. Die von dem gewöhnlichen Ausgleich in den Lungen durch den Versuch gehinderte Blutmasse würde ja, wenn sie die Gewebkapillaren nochmals passiert hätte, mit abnormer Zusammensetzung zu den Lungen zurückkehren, wodurch man nicht die normalen Spannungswerte, sondern durch den Versuch veränderte Werte erhalten würde. Weitere Untersuchungen stammen von FORGES, LEIMDÖRFER und MARCOVICI³, von CHRISTIANSEN, DOUGLAS und HALDANE⁴, von FRIDERICIA⁵, BARCROFT⁶, MEAKINS⁷, REDFIELD⁸.

Die Durchschnittswerte für die Sauerstoffspannung wechselte bei drei von FRIDERICIA untersuchten Personen zwischen 35,1 und 44,9 und für die Kohlensäurespannung zwischen 45,2 und 46,6. Während einer genau gemessenen Muskelarbeit von etwa 200 kgm pro Minute wurde die Sauerstoffspannung niedriger (35,2 gegen 44,5) und die Kohlensäurespannung höher (52,2 gegen 46,3) gefunden.

Gase in der Schwimmblase der Fische. Als Stütze der Sekretionstheorie für den Gasaustausch in den Lungen hat man einst die Zusammensetzung und das Verhalten der Gase in der Schwimmblase der Fische angeführt. Diese Gase bestehen aus Sauerstoff und Stickstoff mit höchstens nur kleinen Mengen Kohlensäure. Bei Fischen, die in geringen Tiefen leben, ist der Sauerstoffgehalt zwar gewöhnlich nicht höher als in der Atmosphäre; bei Fischen, die in größeren Tiefen leben, kann er dagegen nach BROT u. a. sehr beträchtlich werden und sogar über 80% betragen. MOREAU hat ferner gefunden, daß nach Entleerung der Schwimmblase mittelst Troikart nach einiger Zeit in ihr neue Luft sich ansammelt, die viel reicher an Sauerstoff als die atmosphärische ist und deren Gehalt daran sogar auf 85% ansteigen kann. BOHR, der diese Angaben weiter geprüft und bestätigt hat, fand ferner, daß diese Gasansammlung unter dem Einflusse des Nervensystems steht, indem sie nämlich nach Durchtrennung gewisser Zweige des Nervus vagus ausbleibt. Daß es hier um eine Sekretion und nicht um eine Diffusion von Sauerstoff sich handelt, ist offenbar. In neuerer Zeit haben

¹ Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 1. ² Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 6. ³ Zeitschr. f. klin. Med. 75 u. 77. ⁴ Journ. of Physiol. 48. ⁵ Bioch. Zeitschr. 85. ⁶ BARCROFT, ROUGHTON and SHOJI, Journ. of Physiol. 57. ⁷ MEAKINS and DAVIES, Heart 9. ⁸ REDFIELD, Böck and MEAKINS, Journ. of Physiol. 57.

nach JAEGER¹, BAGLIONI, WOODLAND und GREENE über die sekretorische Tätigkeit der Schwimmblase weitere Aufklärungen geliefert.

Nach dem oben von der inneren Atmung Gesagten muß diese hauptsächlich darin bestehen, daß in den Kapillaren Sauerstoff aus dem Blute in die Gewebe hinein überwandert, während umgekehrt Kohlensäure aus den Geweben in das Blut übergeht.

Innere Atmung. Die Behauptung von ESTOR und SAINT PIERRE, daß der Sauerstoffgehalt des Blutes in den Arterien mit der Entfernung vom Herzen abnehme, ist von PFLÜGER² als irrtümlich erwiesen worden, und die Sauerstoffspannung im Blute bei dessen Eintritt in die Kapillaren muß also eine hohe sein. Für die Abgabe von Sauerstoff an die Gewebe ist die Sauerstoffspannung des Plasmas entscheidend, denn die Blutkörperchen enthalten nur einen Vorrat an Sauerstoff, welcher in dem Maße, wie die Gewebe dem Plasma Sauerstoff entziehen, wieder an das Plasma abgegeben wird. Diejenige Sauerstoffmenge, welche im Plasma gelöst den Geweben zu Gebote steht, ist also von der Sauerstoffspannung im Blute und nur indirekt durch diese von der totalen Sauerstoffmenge des Blutes abhängig.

Besonders nachdem man gefunden hat, daß der Gastransport durch die Lungen ein Diffusionsphänomen ist, liegt es am nächsten, den Gasaustausch zwischen dem Blut und den Gewebezellen auch als durch Diffusion bedingt anzusehen. Diese ist auch die herrschende Anschauung. Indessen liegen nur wenige Untersuchungen über die hierbei maßgebenden quantitativen Verhältnisse vor.

Die Sauerstoffspannung in den Geweben. Für die Größe der in der Zeiteinheit von dem Blute in den Zellen ausdiffundierenden Menge Sauerstoff muß unter anderen Faktoren die Sauerstofftension in den Zellen eine wichtige Rolle spielen. Lange hat man nun allgemein angenommen, daß diese Tension in den Zellen sehr niedrig, praktisch genommen gleich Null ist. Es scheint indessen nach neueren Untersuchungen, daß nichts Allgemeines über dieses Verhältnis ausgesprochen werden kann. In gewissen Zellen ist offenbar die Sauerstofftension recht hoch, wie z. B. aus den Versuchen von GUSTAWA ADLER³ und VERZAR⁴ hervorgeht. ADLER fand durch Analyse einer Gasblase, welche durch Injektion in die Gewebe verschiedener Insekten eingeführt wurde, daß sie, nachdem Gleichgewicht mit den Gasen der Gewebe eingetreten war, eine recht hohe Sauerstoffspannung zeigte, bei einigen Raupen z. B. 12,8—18,8% einer Atmosphäre.

Und CAMPBELL⁵, der Stickstoff teils unter die Haut, teils in die Bauchhöhle von Kaninchen einfuhrte, fand nach eingetretenem Gleichgewicht unter der Haut eine Sauerstoffspannung von 20—30 mm Hg, in der Bauchhöhle eine solche von 30—40 mm Hg. Die Kohlensäurespannung war in beiden Fällen nahe 50 mm Hg. Die Gasspannungswerte werden durch Änderungen in dem Sauerstoffgehalt der Atmungsluft beeinflusst.

Für die Glandula submaxillaris stellte VERZAR fest, daß ihre Sauerstoffkonsumtion innerhalb weiter Grenzen von Änderungen des Sauerstoffdruckes im Blute unabhängig ist. Wenn die Zellen unter normalen Verhältnissen allen ihnen zuströmenden Sauerstoff verbrauchen würden, was der Fall sein müßte, um die Sauerstofftension praktisch gleich Null zu halten, würde sich als notwendige Konsequenz hiervon ergeben, daß eine Erschwerung der Diffusion eine Erniedrigung des Sauerstoffverbrauches mit sich bringen müßte. Dies war

¹ BIOT, vgl. HERMANN'S Handb. d. Physiol. 4, Teil 2, S. 151; MOREAU, Compt. Rend. 57; BOHR, Journ. of Physiol. 15; vgl. auch HÜFNER, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1892; JAEGER, PFLÜGERS Arch. 94; BAGLIONI, Zeitschr. f. allg. Physiol. 8; WOODLAND, Rep. Brit. Assoc. 1911; TOWER, Bull. of the United Stat. Fish Comm. 21; GREENE, Journ. of biol. Chem. 59.

² ESTOR und SAINT PIERRE bei PFLÜGER in seinem Arch. 1. ³ Skand. Arch. f. Physiol. 35. ⁴ Journ. of Physiol. 45. ⁵ CAMPBELL, Journ. of Physiol. 59 u. 60.

indessen nicht der Fall. Die Glandula submaxillaris muß daher einen beträchtlichen Sauerstoffdruck besitzen, der nur wenig unter dem venösen Sauerstoffdruck von etwa 44 mm Hg liegen kann.

In anderen Zellen dürfte der Sauerstoffdruck recht niedrig sein. So fand VERZAR, daß die Sauerstoffkonsumtion des Muskels mit sinkender Sauerstoffspannung des Blutes und mit der damit zusammenhängenden Erschwerung der Diffusion abnimmt. Und nach Untersuchungen von GAARDER¹ muß der Sauerstoffdruck wenigstens eines Teiles der Karpfengewebe gleich Null sein, weil nur in dieser Weise der mit einem wachsenden Sauerstoffdrucke steigende Sauerstoffverbrauch zu erklären ist.

Wie KROGH² hervorgehoben hat, führt die Annahme, daß die Sauerstoffspannung in der Muskulatur normal gleich Null ist, zu gewissen Schwierigkeiten, die bei Muskelarbeit vielleicht zehnmal gesteigerte Sauerstoffkonsumtion der Muskulatur zu erklären. Wie LINDHARD und KROGH gezeigt haben, ist während der Ruhe das venöse Blut zu etwa 65% mit Sauerstoff gesättigt, aber während der Arbeit kann wegen der so gesteigerten Sauerstoffkonsumtion die Sättigung bis auf 16% sinken. Die entsprechenden Sauerstoffdrucke sind 35 und 12 mm Hg. Während der Arbeit ist also trotz der Steigerung der Konsumtion der für die Diffusion in erster Linie verantwortliche Druckunterschied kleiner. Dieses paradoxe Verhältnis findet indessen seine Erklärung in der von KROGH entdeckten Regulation der Anzahl der für den Blutstrom zugänglichen Kapillaren. Bei Muskelarbeit wird eine große Anzahl vorher geschlossener Kapillaren aktiv geöffnet und der Diffusionsweg des Sauerstoffes wird in dieser Weise so viel kleiner, daß trotz der gesteigerten Konsumtion der Sauerstoffdruck in dem arbeitenden Muskel nahe demjenigen des Blutes liegt.

Die Diffusionskonstanten bei Diffusion in den Geweben. Bei der Sauerstoffversorgung der Gewebe spielt das Diffusionsvermögen des Sauerstoffes eine wichtige Rolle. Hierüber hat KROGH³ direkte Versuche angestellt. Als Maß dieses Vermögens verwendet er die Diffusionskonstante und versteht darunter die Anzahl ccm eines Gases bei 0° und 760 mm Hg, welche durch eine Membrane von 0,001 mm Dicke und 1 ccm Fläche in 1 Minute und einer Druckdifferenz von 1 Atm. diffundiert. Die absolute Diffusionskonstante für Sauerstoff beträgt bei 20° für Wasser 0,34, für Muskelsubstanz 0,14.

Wenn man die Diffusionskonstante für Sauerstoff mit 1 bezeichnet, ist dieselbe für Kohlensäure nach verschiedenen Untersuchern 23—35,7 (siehe KROGH). Dies bedeutet, daß die in den Geweben gebildete Kohlensäure ohne jede Schwierigkeit ihren Weg zum Blut finden kann. Irgend eine größere Anhäufung von freier Kohlensäure dürfte daher nicht vorkommen.

Ältere Methoden für die Bestimmung des respiratorischen Gaswechsels.

Für das Studium der quantitativen Verhältnisse des respiratorischen Gaswechsels sind mehrere Methoden ersonnen worden. Hinsichtlich besonders der älteren derselben muß auf ausführlichere Handbücher hingewiesen werden⁴. Es können hier nur zur Beleuchtung der dabei angewendeten Prinzipien einige der geschichtlich wichtigsten Methoden eine kurze Erwähnung finden.

Methode von REGNAULT und REISET. Nach dieser Methode läßt man das Tier oder die Versuchsperson in einem geschlossenen Raum atmen. Die Kohlensäure entzieht man in dem Maße, wie sie gebildet wird, der Luft mittelst starker Lauge, wodurch ihre Menge

¹ Bioch. Zeitschr. 89. ² Journ. of Physiol. 52. ³ Journ. of Physiol. 52. ⁴ Siehe besonders ROBERT TIGERSTEDT, Respirationsapparate, in TIGERSTEDT, Handb. d. physiol. Methodik 1, 3; E. GRAFE, Die Technik der Untersuchung des respiratorischen Gaswechsels beim gesunden und kranken Menschen; ABDERHALDENS Handb. d. bioch. Arbeitsmethoden 7. BOOTHBY und SANDIFORD, Physiol. Reviews 4.

auch bestimmt werden kann, während der zu ersetzende Sauerstoff in genau gemessenen Mengen kontinuierlich zugeführt wird. Diese Methode, welche also eine direkte Bestimmung sowohl des verbrauchten Sauerstoffes wie der produzierten Kohlensäure ermöglicht, ist später von anderen Forschern, wie PFLÜGER und seinen Schülern, SEEGEN und NOWAK, HOPPE-SEYLER, ROSENTHAL, ZUNTZ und OPPENHEIMER und besonders von ATWATER und BENEDICT¹ modifiziert und verbessert worden.

Methode von PETTENKOFER. Nach dieser Methode läßt man das Versuchsindividuum in einem Zimmer atmen, durch welches ein Strom atmosphärischer Luft geleitet wird. Die Menge der durchgeleiteten Luft wird genau gemessen. Da es nicht möglich ist, die ganze durchgeleitete Luft zu analysieren, so wird während des ganzen Versuches durch eine Nebenleitung ein kleiner Bruchteil dieser Luft abgeleitet, genau gemessen und bezüglich des Gehaltes an Kohlensäure und Wasser analysiert. Aus der Zusammensetzung dieser Luftportion wird der Gehalt der großen durchgeleiteten Luftmenge an Wasser und Kohlensäure berechnet. Der Sauerstoffverbrauch kann dagegen nach dieser Methode nicht direkt, sondern nur indirekt als Differenz berechnet werden, was ein Mangel dieser Methode ist. Auf demselben Prinzipie basiert der große Respirationsapparat von SONDÉN und TIGERSTEDT wie auch der von ATWATER und ROSA².

*Methode von SPECK*³. Für mehr kurzdauernde Versuche an Menschen hat SPECK folgendes Verfahren angewendet. Er atmet bei durch eine Klemme geschlossener Nase durch ein Mundrohr mit zwei Darmventilen in zwei Spirometerglocken, die ein sehr genaues Ablesen der Gasvolumina gestatten. Durch das eine Ventil wird aus dem einen Spirometer Luft eingatmet und durch das andere geht die Expirationsluft in das andere Spirometer hinein. Durch einen von dem Ausatmungsrohre abzweigigen Gummischlauch kann ein genau gemessener Teil der Ausatemungsluft in ein Absorptionsrohr übergeleitet und analysiert werden.

*Methode von ZUNTZ und GEPPERT*⁴. Diese von ZUNTZ und seinen Schülern im Laufe der Zeit immer mehr vervollkommnete Methode besteht in folgendem. Das Versuchsindividuum inspiziert durch eine ins Freie führende, sehr weite Zuleitung frische atmosphärische Luft, wobei die in- und expirierete Luft durch zwei Darmventile getrennt wird (Menschen atmen bei verschlossener Nase mittelst eines aus weichem Gummi gefertigten Mundstückes, Tiere durch eine luftdicht schließende Trachealkanüle). Das Volumen der expirierten Luft wird durch eine Gasuhr gemessen, ein aliquoter Teil dieser Luft wird aufgefangen und deren Gehalt an Kohlensäure und Sauerstoff bestimmt. Da die Zusammensetzung der atmosphärischen Luft innerhalb der hier in Betracht kommenden Grenzen als konstant anzusehen ist, so läßt sich sowohl die Kohlensäureproduktion wie der Sauerstoffverbrauch leicht berechnen (vgl. hierüber die Arbeiten von ZUNTZ und seinen Schülern).

Die *Methode* von HANRIOT und RICHEL⁵ zeichnet sich durch ihre Einfachheit aus. Diese Forscher lassen die gesamte Atemluft nacheinander durch drei Gasuhren gehen. Die erste mißt die Menge der inspirierten Luft, deren Zusammensetzung als bekannt und konstant angenommen wird. Die zweite Gasuhr mißt die Menge der expirierten Luft und die dritte die Menge derselben Luft, nachdem sie durch einen geeigneten Apparat ihres Kohlensäuregehaltes beraubt worden ist. Die Menge der produzierten Kohlensäure und des verbrauchten Sauerstoffes lassen sich also leicht berechnen.

Die Methoden von BENEDICT und KROGH. Besonders geeignet für eine klinische Messung des respiratorischen Gasaustausches scheinen die von BENEDICT⁶ und KROGH⁷ angegebenen, vereinfachten Atmungsapparate zu sein, welche jedoch nur eine Bestimmung des verbrauchten Sauerstoffes beabsichtigen. Der Patient atmet wie in der Methode von REGNAULT und REISET gegen einen geschlossenen Gasraum. Die Kohlensäure wird absorbiert und der verbrauchte Sauerstoff wird durch die Volumverminderung direkt gefunden, da ja die Stickstoffmenge

¹ Vgl. ZUNTZ in HERMANNs Handb. 4, Teil 2; HOPPE-SEYLER in Zeitschr. f. physiol. Chem. 19; ROSENTHAL, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1902; ZUNTZ und OPPENHEIMER, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1905 und Bioch. Zeitschr. 14; ATWATER und BENEDICT, zit. nach LOEWY in OPPENHEIMERS Handb. 4, 142. Man vgl. auch KROGH, Wien. Sitz.-Ber. 115, III und Skand. Arch. f. Physiol. 18 u. 30; LILJESTRAND und STENSTRÖM, Skand. Arch. f. Physiol. 39. ² PETTENKOFERS Methode; vgl. ZUNTZ, HERMANNs Handb. 4, Teil 2, S. 124. SONDÉN und TIGERSTEDT, Skand. Arch. f. Physiol. 6; ATWATER und ROSA, Bul. of Dep. of Agric. U.-St. Washington Nr. 63. ³ SPECK, Physiologie des menschlichen Atmens. Leipzig 1892. ⁴ PFLÜGERS Arch. 42. Vgl. auch MAGNUS-LEVY, in PFLÜGERS Arch. 55, 10, wo die Arbeiten von ZUNTZ und seinen Schülern zitiert sind. Siehe auch FRANZ MÜLLER, ABDERHALDENS Handb. d. biol. Arbeitsmeth. 4, 10 (1920). ⁵ Compt. Rend. 104. ⁶ BENEDICT und COLLINS, Boston M. a. S. Journ. 183 (1920); BENEDICT und BENEDICT, Skand. Arch. f. Physiol. 44. ⁷ KROGH, Wien. klin. Wochenschr. 1922; Compt. rend. soc. de biol. 1922.

keiner Änderung unterworfen ist. Eine klinisch bequem anwendbare Anordnung für gleichzeitige Registrierung sowohl der Kohlensäureabgabe wie indirekt der Sauerstoffaufnahme rührt von HAGEDORN¹ her. Besonders seit man gefunden hat, daß eine Hyperfunktion der Schilddrüse sich vielleicht am besten durch die Feststellung einer Steigerung in dem Grundumsatz bestimmen läßt, haben solche Bestimmungen großes klinisches Interesse bekommen.

Anhang. Die Lungen und der Auswurf (das Sputum). Außer Eiweißstoffen und den Albumoiden der Binde substanzgruppe hat man in den Lungen Lecithin, Taurin (besonders in der Ochsenlunge), Harnsäure und Inosit gefunden. POULET² glaubt eine besondere, von ihm „Pulmoweinsäure“ genannte Säure in dem Lungengewebe gefunden zu haben. Glykogen kommt in der Lunge des Embryo reichlich vor, fehlt wohl auch kaum in der Lunge Erwachsener. Zu den physiologischen Bestandteilen gehören auch die proteolytischen Enzyme, welche bei der Autolyse der Lunge (JACOBY) und nach FR. MÜLLER³ auch bei der Lösung der pneumonischen Infiltrationen wirksam sind.

Nach N. SIEBER hat die Lunge die Fähigkeit, Neutralfette zu zerlegen, wogegen sie nach M. RIEHL⁴ nicht die Fähigkeit haben soll, Milchzucker zu invertieren.

Das schwarze oder schwarzbraune Pigment in den Lungen von Menschen und Haustieren besteht vorzugsweise aus Kohle, die aus rußhaltiger Luft stammt. Das Pigment kann aber auch zum Teil aus Melanin bestehen. Außer der Kohle können auch andere eingeatmete staubförmige Stoffe, wie Eisenoxyd, Kieselsäure und Tonerde in den Lungen sich ablagern.

Unter den in den Lungen bei pathologischen Zuständen gefundenen Stoffen sind besonders zu nennen: Albumosen (und Peptone?) bei der Pneumonie und bei Eiterung, Glykogen, ein von POUCHET bei Phthisikern gefundenes, von dem Glykogen verschiedenes, schwach rechtsdrehendes Kohlehydrat und endlich auch Zellulose (?), die nach FREUND⁵ in Lungen, Blut und Eiter von Tuberkulösen vorkommen soll.

In 1000 g Mineralstoffen der normalen Menschenlunge fand C. SCHMIDT NaCl 130, K₂O 13, Na₂O 195, CaO 19, MgO 19, Fe₂O₃ 32, P₂O₅ 485, SO₃ 8 und Sand 134 g. Die Lungen eines 14 Tage alten Kindes enthielten nach OLDTMANN⁶: Wasser 796,05, organische Stoffe 198,19 und anorganische Stoffe 5,76⁰/₁₀₀.

Sputum. Der Auswurf ist ein Gemenge von den schleimigen Sekreten und Exkreten der Respirationswege, dem Speichel und dem Mundschleime. Infolge hiervon ist seine Zusammensetzung eine sehr verschiedene, namentlich unter pathologischen Verhältnissen, wo verschiedenartige Produkte sich ihm beimengen.

Die rein schleimigen Sputa halten etwa 95⁰/₁₀₀ Wasser und sind reich an Muzin. Sie halten nur Spuren von Eiweiß. Je mehr Serum oder Eiter sich beimischt, desto reicher an Eiweiß und Nukleoproteiden sind sie. In gewissen Fällen spielen Produkte von Bakterieneinwirkung oder Autolyse eine wichtige Rolle. So sind die rein schleimigen Sputa der chronischen Bronchitis beinahe frei von Eiweiß, die rostfarbenen Sputa der kruppösen Pneumonie dagegen reich an Eiweiß, was auch der Fall ist mit den serös-schleimigen und schleimig-eitrigen Sputa des gewöhnlichen Katarrhs und der Lungentuberkulose. Etwa 95⁰/₁₀₀ der Sputa bei Tuberkulose zeigen Eiweißreaktion (BURDICK und GAUSS)⁷. Viel Eiweiß enthalten die rein serösen Sputa bei Lungenödem. Je reicher an Eiter, desto reicher sind die Sputa an ätherlöslichen Substanzen. Die Sputa aus Bronchi-

¹ HAGEDORN, Bioch. Journ. 19. Siehe übrigens KNIPPING, Zeitschr. f. physiol. Chem. 145 und die zusammenfassende Darstellung BENEDICTS in ABDERHALDEN, Handb. biol. Arbeitsmethod. Abt. 4, Teil 10. ² Zit nach MALYS Jahresb. 18. ³ JACOBY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 33; MÜLLER, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1902. ⁴ N. SIEBER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 55; M. RIEHL, Zeitschr. f. Biol. 48. ⁵ POUCHET, Compt. Rend. 96; FREUND zit. nach MALYS Jahresb. 16. ⁶ SCHMIDT, zit. nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrb., 4. Aufl. OLDTMANN ebenda 732. ⁷ BURDICK and GAUSS, Amer. rev. of tubercul. 4.

ektasien, Kavernen usw. enthalten außerdem bakterielle Zersetzungsprodukte von Proteinstoffen, Phosphatiden und von Fett: Ammoniak, Methylamin und andere Basen, Schwefelwasserstoff, niedere und höhere Fettsäuren, Phenol usw. Albumosen kommen häufig vor (aber nicht Peptone). Sie dürften durch Bakterieneinwirkung oder Autolyse entstehen (WANNER, SIMON)¹. In Bronchiektasien und Kavernen findet man Palmitin- und Stearinsäurenadeln, CHARCOTSche Kristalle, Cholesterinkristalle. Tyrosin ist besonders bei aktiver Tuberkulose gefunden (PISSAVY und MONCEAUX)².

Tryptisches Ferment ist bei Gangrän (FILEHNE) und nach der Lysis oder Krisis der Grippepneumonie (ABRAHAM)³ gefunden. Die proteolytische Wirkung des Sputums geht dabei seinem Eitergehalt parallel. Das Sputum ist imstande, gewisse oxydative und reduktive Wirkungen auszuüben (JUSTIN-BESANÇON und MONCEAUX)⁴. Die Reaktion des frisch ausgeworfenen Sputums ist in der Regel lackmusalkalisch.

Die Formbestandteile sind unter physiologischen Verhältnissen Epithelzellen verschiedener Art, Leukozyten, bisweilen auch rote Blutkörperchen und verschiedene Arten von Pilzen. Bei pathologischen Zuständen können elastische Fasern, spiralförmige, aus einer muzinähnlichen Substanz bestehende Bildungen, Fibringerinnsel, Eiter, pathogene Mikroben verschiedener Art und die oben genannten Kristalle vorkommen.

Die in dem Sputum anwesende organische Substanz kann in Fällen von Tuberkulose oder Bronchiektasie 5—7% des totalen Kalorienumsatzes repräsentieren.

Über das Sputum liegen schon große zusammenfassende Darstellungen vor⁵.

Die Lungensteine enthalten als anorganische Bestandteile hauptsächlich Kalzium und Phosphorsäure. Kieselsäure, welche nach ZICKGRAF ein wesentlicher und konstanter Bestandteil sein soll, kommt nach GERHARTZ und STRIGEL⁶ jedenfalls nicht konstant vor.

IV. Der Mechanismus der physiologischen Oxydationsprozesse.

Das Hauptproblem. Nachdem der Sauerstoff aus dem Blute in die Gewebe übergetreten ist, werden hier sehr umfassende Oxydationen ausgeführt, welche in Verbindung mit Spaltungsprozessen als schließliche Produkte Kohlensäure, Wasser, Harnstoff und andere Stoffe liefern. Diese im Organismus stattfindenden tiefgehenden Oxydationen stellen die Forschung vor das Problem, warum die Nährstoffe, welche vom molekularen Sauerstoff bei niedriger Temperatur überhaupt nicht angegriffen werden, im Organismus mit der größten Leichtigkeit bis zu den letzten Endprodukten verbrannt werden.

Zuerst hat man die Ursache in einem besonderen Verhalten des Sauerstoffs innerhalb des Organismus gesucht.

SCHÖNBEINS Ozontheorie. So nahm SCHÖNBEIN (1846) die Gegenwart im Organismus von Sauerstoff in einer für die Oxydation besonders geeigneten „ozonartigen“ Form an⁷.

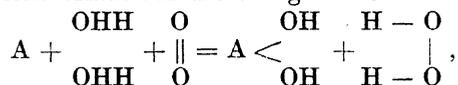
Diese „Ozontheorie“ SCHÖNBEINS wurde bald verlassen. Niemals wurde innerhalb des Organismus Sauerstoff in dieser Form angetroffen und man hat übrigens schwer zu verstehen, wie die sehr gut regulierten physiologischen

¹ WANNER, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 75; SIMON, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 49.
² PISSAVY et MONCEAUX, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 38. ³ ABRAHAM, Zeitschr. f. klin. Med. 96. ⁴ JUSTIN-BESANÇON et MONCEAUX, Cpt. rend. soc. biol. 88.
⁵ FALK, Ergebn. d. Physiol. 9; v. HOESSLIN, Das Sputum. Berlin 1921 und ABDERHALDEN, Handb. biol. Arbeitsmeth. Abt. 5, Teil 4, 1924. ⁶ H. GERHARTZ und A. STRIGEL, Beitr. z. Klin. d. Tuberkulose 10, wo auch ZICKGRAF zitiert ist. ⁷ Basler Verh. 1 (1863); Sitz.-Ber. d. Bayer. Akad. d. Wiss. 1 (1863).

Oxydationserscheinungen durch ein so energisches Agens wie Ozon zustande kommen könnten.

HOPPE-SEYLER'S Theorie. Eine andere Erklärung, welche auf die Eigenschaften von Sauerstoffatomen in *Statu nascendi* beruht, wurde von HOPPE-SEYLER¹ gegeben. Um das Auftreten solcher Sauerstoffatome zu erklären, hat er auf die tatsächliche Bildung von reduzierenden, leicht oxydierbaren Stoffen innerhalb des Organismus hingewiesen. Er nimmt weiter an, daß solche Stoffe den Sauerstoff in Atome zersprengen, wobei sie nur das eine aufnehmen. Das andere soll im Augenblicke seines Entstehens für das Zustandebringen von Oxydationen besonders befähigt sein.

TRAUBES Theorie. Wie HOPPE-SEYLER griff auch TRAUBE² zu der Annahme von leicht oxydablen („autoxydablen“) Substanzen, um die Oxydation der schwer angreifbaren („dysoxydablen“) Substanzen, wie es die Nährstoffe sind, zu erklären. Er stellt sich indessen vor, daß nur ganze Sauerstoffmoleküle bei der Autoxydation aufgenommen werden. Ein integrierender Teil seiner Autoxydationstheorie ist auch die Annahme, daß das Wasser in den Verlauf einspielt, in der Weise, daß dabei eine Bildung von Wasserstoffsuperoxyd zustande kommt. Man kann den Reaktionsverlauf durch die folgende Gleichung veranschaulichen:



wobei die autoxydable Substanz mit A bezeichnet worden ist. Das in dieser Weise gebildete Wasserstoffsuperoxyd kann nachher auch zur Oxydation dysoxydabler Substanzen verwendet werden.

Die Oxydationsfermente (Oxydasen). Von TRAUBE rührt auch der Gedanke her, den er schon 1858 ausgesprochen hat und 1877 näher ausführte, daß bei den physiologischen Verbrennungen Fermente („Oxydationsfermente“) einspielen. In der folgenden Zeit hat man nach Oxydationsfermenten gesucht. Im Jahre 1891 hat so JAQUET³ gezeigt daß die Oxydation von Benzylalkohol und Salizylaldehyd im Organismus durch wasserlösliche Fermente zustande kommt. Zwar ist eben für diesen Oxydationsprozeß später gezeigt worden, daß zwei Fermente, die Alkoholoxydase und die Aldehydase, einspielen, von welchen jedoch die Aldehydase vielleicht nicht als Oxydase von allen anerkannt wird. Mit dem im Jahre 1894 begonnenen Untersuchungen BERTRANDS⁴ wurde das Vorhandensein von spezifischen Oxydationsfermenten (von BERTRAND eben „Oxydasen“ bezeichnet) sichergestellt. BERTRAND hat unter anderen die Tyrosinase entdeckt, das erste Oxydationsferment, für welches eine ausgeprägte Spezifität gefunden wurde. Die Zahl der spezifischen Oxydasen hat in der Folge stark zugenommen. Hier mögen die Xanthinoxidasen, die Urikinoxidasen, die Alkoholoxidasen und die Polyphenoloxidasen erwähnt werden⁵.

ENGLER-BACH'S Theorie. In der Mitte der 1890er Jahre haben nun zur selben Zeit und voneinander unabhängig ENGLER und BACH⁶ eine neue Theorie für die Wirkungsweise des Sauerstoffs bei den physiologischen und überhaupt langsamen Verbrennungen entwickelt, welche mit den oben erwähnten Anschauungen TRAUBES verwandt ist und welche eine Zeitlang im Vordergrund des Interesses gestanden ist. Nach dieser wirkt der Sauerstoff nicht in atomisti-

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 2, I (1878). ² Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 15—26 (1882—1893). ³ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 29. ⁴ Compt. rend. Acad. Scienc. 118. ⁵ Siehe die zusammenfassende Darstellung von BATTELLI und STERN, *Ergebn. d. Physiol.* 12. ⁶ Siehe ENGLER und WEISSBERG, *Kritische Studien über die Vorgänge der Autoxydation*. Braunschweig 1904, A. BACH, *Die langsame Verbrennung und die Oxydationsfermente*. Fortschr. d. naturwissenschaftl. Forsch. I (1910) und A. BACH, *Oxydationsprozesse in der lebenden Substanz*. Handb. d. Bioch., Ergänzungsbd. 1913.

scher Form, sondern in molekularer Form auf die autoxydablen Stoffe ein, und zwar als ungesättigter Komplex $\begin{array}{c} - O \\ | \\ - O \end{array}$, wobei Additionsprodukte vom Typus $A \begin{array}{c} O \\ | \\ O \end{array}$

oder vom Typus $\begin{array}{c} A - O \\ | \\ A - O \end{array}$ entstehen.

Als ein spezieller Fall einer solchen Peroxydbildung kann das Auftreten von Wasserstoffsuperoxyd gemäß TRAUBES Vorstellung gelten. Wenn in dieser Weise ein Superoxyd AO_2 gebildet worden ist, kann nun eine zweite, an sich nicht autoxydable Substanz B von AO_2 im Sinne $AO + BO$ oxydiert werden.

Ein solcher Vorgang scheint z. B. vorzuliegen, wenn das von molekularem Sauerstoff nicht angreifbare Indigo in Gegenwart von Benzaldehyd oxydiert wird. Der Benzaldehyd geht namentlich durch Einwirkung des Luftsauerstoffes in Benzoylwasserstoffsuperoxyd über, welcher nun seinerseits (unter Bildung von Benzoesäure) auf Indigo oxydierend einwirkt.

ENGLER denkt sich auch die Möglichkeit, daß auch der Rest AO des früheren Superoxyds AO_2 vielleicht auf ein weiteres Molekül einer dysoxydablen Substanz oxydierend einwirken kann, derart also, daß der „Autoxydator“ regeneriert wird.

Diese Theorie wird von BACH und CHODAT in der folgenden Weise auf die physiologischen Oxydationserscheinungen angewendet.

Oxygenasen und Peroxydasen. Gewisse in den Zellen vorhandene Stoffe, wahrscheinlich von Eiweißnatur, haben das Vermögen, auf direktem oder indirektem Wege in Peroxydform überzugehen. Sie werden Oxygenasen genannt, eine Bezeichnung, welche indessen nicht so zu fassen ist, daß diese Substanzen Fermentcharakter haben. Von diesen Stoffen kann indessen der Superoxydsauerstoff durch besondere Enzyme, die Peroxydasen, auf andere Stoffe transportiert werden, wodurch also eine Oxydation stattfindet.

In gewissem Zusammenhang zu der konstant in den Zellen vor sich gehenden Peroxydbildung soll das Vorkommen der Katalasen stehen, Enzyme, welche die Peroxyde unter Bildung von molekularem Sauerstoff (O_2) zu zerlegen vermögen. Ein Überschuß an Peroxyd soll in dieser Weise unschädlich gemacht werden.

Diese Superoxydtheorie von BACH fordert also für das Zustandekommen einer Oxydation zwei verschiedene, zusammenwirkende Agenzien, während die ältere Oxydaseauffassung mit einem einzigen auskommen konnte. Wenigstens für die Phenolase hat indessen BACH gefunden, daß sie nicht ein einheitliches Ferment ist, sondern eben aus Peroxydase und Oxygenase besteht.

Zur Stütze dieser Superoxydtheorie der physiologischen Verbrennungen kann man die allgemeine Verbreitung von Substanzen im Pflanzenreich anführen, welche das Vermögen besitzen, nach Zusatz gewisser isoliert nicht wirksamer Superoxyde Oxydationsprozesse auszulösen, Substanzen, welche auch die allgemeinen Eigenschaften von Enzymen besitzen. Dank der Isolierungsversuche von WILLSTÄTTER und STOLL¹ sind die Peroxydasen des Meerrettichs sogar die zur Zeit chemisch am besten gekannten Enzyme. Auch im Tierreiche ist es gelungen, solche Substanzen zu finden. So haben v. FÜRTH und v. CZYHLARZ² unter Anwendung der früher von BACH und CHODAT vielfach verwendeten Jodreaktion (Jodabspaltung aus angesäuerter Jodkaliumlösung bei Gegenwart von Wasserstoffsuperoxyd und Nachweis des freigemachten Jodes durch

¹ WILLSTÄTTER und STOLL, Liebigs Annal. 416; WILLSTÄTTER, Liebigs Annal. 422; Zeitschr. f. physiol. Chem. 130; WILLSTÄTTER und POLLINGER, Liebigs Annal. 430. ² HOFMEISTERS Beiträge 10.

Stärkekleister) die Gegenwart von Peroxydasen in Leukozyten und lymphoiden Geweben sichergestellt. Und BATTELLI und STERN¹ haben unter Anwendung von Äthylhydroperoxyd, welches von der Katalase der Gewebe nicht angegriffen wird, was mit Wasserstoffsperoxyd der Fall ist, gefunden, daß fast alle animalen Gewebe Peroxydasereaktion geben, indem freies Jod aus Jodwasserstoffsäure abgeschieden wird. BATTELLI und STERN haben auch in verschiedenen Geweben Substanzen gefunden, welche in Gegenwart von H₂O₂ Ameisensäure unter Entwicklung von Kohlensäure abspalten.

Die Peroxydtheorie der physiologischen Oxydationserscheinungen arbeitet indessen mit großen Schwierigkeiten. Sie fordert auch das Vorhandensein von Stoffen von Peroxydnatur in den Geweben, den sog. Oxygenasen. Im allgemeinen ist es indessen nicht gelungen, solche Peroxyde nachzuweisen, was ja freilich durch die außerordentlich labile Natur dieser Stoffe erklärt werden kann.

Aber auch die Enzymnatur der Peroxydasen ist strittig. Sicher ist, daß sowohl innerhalb des Organismus als außerhalb desselben andere Stoffe als Enzyme dieselben Wirkungen wie die mit dem Peroxydasenamen bezeichneten supponierten Enzyme ausüben können. Ein solcher Stoff ist das Hämoglobin und da das Vorhandensein dieses Stoffes gar nicht auf das Blut beschränkt ist, ist es nicht immer leicht gewesen, die Wirkungen der wirklichen Peroxydasen von denjenigen dieser „Pseudoperoxydase“ (v. FÜRTH)² zu unterscheiden. Daß es keine am Hämoglobin haftende Verunreinigung, sondern eben diese Substanz selbst ist, die die Peroxydasewirkung ausübt, hat WILLSTÄTTER³ gezeigt.

Die Rolle der supponierten Peroxydasen kann auch durch gewisse Metallverbindungen übernommen werden (BACH)⁴. Dies ist der Fall bei der Oxydation gewisser Phenolsubstanzen. Bei der für Blutuntersuchungen häufig angewendeten Guajakreaktion, in welcher die Guajakonsäure im Guajakharz durch Oxydation blau gefärbt wird, und wobei das Terpentinöl das Peroxyd repräsentiert, in welcher Wirkung es durch Wasserstoffsperoxyd ersetzt werden kann, wirkt der Blutfarbstoff durch seinen Gehalt an Eisen und kann durch viele andere Verbindungen des Eisens und anderer Metalle ersetzt werden⁵.

Nach einer von BERTRAND⁶ geäußerten Ansicht liegt auch die Wirkung der pflanzlichen Oxydationsenzyme an deren Gehalt an Mangan. Von dieser BERTRANDSchen Ansicht ausgehend, stellte TRILLAT Lösungen aus Mangansalz, Alkali und kolloiden Stoffen her, welche wie Oxydationsenzyme wirkten⁷. Ähnliche „künstliche Oxydasen“ stellte DONY-HÉNAULT aus einer schwach alkalischen, mit Gummilösung versetzten Auflösung eines Mangansalzes her⁸. Nach EULER und BOLIN besitzen die Salze gewisser organischer Säuren das Vermögen, die Oxydationsfähigkeit von Mangansalzen auszulösen⁹. Ähnliche Beobachtungen wurden von WOLFF gemacht¹⁰. Auch die Oxydation autoxydabler Substanzen kann durch die Gegenwart winziger Mengen Eisensalz begünstigt werden, z. B. die des Lezithins (THUNBERG, WARBURG und MEYERHOF¹¹, sowie die Oxydation gewisser Thioverbindungen (MATHEWS und WALKER, THUNBERG, WARBURG und MEYERHOF nebst Mitarbeitern)¹². Daß diese Ergebnisse nicht ohne weiteres zur Erklärung der Wirkungen der pflanzlichen Oxydationsenzyme verwendet werden können, geht daraus hervor, daß es BACH¹³

¹ Bioch. Zeitschr. 13. ² v. FÜRTH, Probleme d. physiol. u. pathol. Chem. II, S. 532.
³ WILLSTÄTTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 130. ⁴ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 43.
⁵ C. E. CARLSON, Zeitschr. f. physiol. Chem. 48; P. RICHTER, Arch. d. Pharm. 244. ⁶ Compt. Rend. 124. ⁷ Ebenda 138. ⁸ Bull. acad. roy. de Belgique 1908. ⁹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 57. ¹⁰ Ann. inst. Past. 24. ¹¹ Skand. Arch. f. Physiol. 24; Zeitschr. f. physiol. Chem. 85; THUNBERG, Skand. Arch. f. Physiol. 30. ¹² MATHEWS und WALKER, Journ. biol. Chem. 6; THUNBERG, Skand. Arch. f. Physiol. 30; WARBURG und SAKUMA, Pflügers Arch. 200; WIND, Biochem. Zeitschr. 159; MEYERHOF und MATSUOKA, Biochem. Zeitschr. 150. ¹³ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 43, 364 (1910)

gelungen ist, aus Pflanzen Enzyme herzustellen, welche von sowohl Mangan- wie Eisensalzen völlig frei waren. WILLSTÄTTER und POLLINGER¹ haben auch die Eisenfreiheit einer Peroxydase gezeigt.

Aber auch wenn man von dem Enzymcharakter der Peroxydasen ausgeht und auch das Vorhandensein gewisser Peroxyde innerhalb der Zellen nicht als ausgeschlossen ansieht, ist damit doch wenig für die Erklärung der wichtigsten physiologischen Oxydationserscheinungen gewonnen. Die Leistungen der bisher behandelten Enzyme erstrecken sich nicht auf die einfachen Nahrungsstoffe, besonders nicht auf die Aminosäuren, einfachen Kohlehydrate, Fettsäuren und ihre nächsten Spaltungsprodukte.

WIELANDS Oxydationstheorie. Im Jahre 1913 hat WIELAND² eine Oxydationstheorie aufgestellt, die die Ursache des Zustandekommens der Reaktion zwischen dem organischen Stoff und dem Sauerstoff nicht in einer Aktivierung des Sauerstoffes sucht, sondern in einer katalytischen Beeinflussung des zu oxydierenden Stoffes, durch welche Beeinflussung sein Wasserstoff aktiviert wird, so daß er mit gewöhnlichem Sauerstoff reagieren kann. Der Sauerstoff dient also dabei als Wasserstoffakzeptor, der jedoch um als solcher dienen zu können, eine katalytische Aktivierung des Wasserstoffes erfordert.

Wenn diese Auffassung richtig ist, muß derselbe Katalysator, der eine in dieser Weise verlaufende Oxydation zustande bringt, auch andere Reaktionen bewirken können, welche für aktivierten Wasserstoff charakteristisch sind, wobei zur selben Zeit eine Dehydrogenisierung des Stoffes vor sich gehen muß, welche den aktiven Wasserstoff zur Verfügung stellt. In der Tat ist es WIELAND gelungen, nachzuweisen, daß auch ohne Gegenwart von Sauerstoff eine ganze Reihe sog. Oxydationen zustande gebracht werden können, wenn nämlich ein geeigneter Katalysator und ein geeigneter Wasserstoffakzeptor anwesend sind. Bei vollständiger Abwesenheit von freiem Sauerstoff ist es ihm z. B. durch Palladium, welcher Stoff sowohl als Katalysator wie auch als Wasserstoffakzeptor dient, gelungen, weitgehende Verbrennungen von organischen Stoffen zu bewirken. In anderen Fällen hat er Farbstoffe mit der Neigung, Wasserstoff aufzunehmen, als Wasserstoffakzeptoren benutzt. So ist es ihm bei niedriger Temperatur in Anwesenheit von Metylenblau gelungen, weitgehend Traubenzucker zu verbrennen, ohne daß freier Sauerstoff anwesend gewesen ist.

Diese Theorie von WIELAND hat THUNBERG angewendet, um einige von ihm entdeckten, nachher besonders von BATTELLI und STERN, EINBECK, OHLSSON, WIDMARK, AHLGREN, WISHART, MEYERHOF, LIPSCHITZ und THURLOW³ studierten Oxydationserscheinungen zu erklären. Nachdem THUNBERG mit einem von ihm konstruierten Apparate zur Messung des respiratorischen Gasaustausches kleiner Organe und Organismen (Mikrorespirometer) gefunden hatte, daß die neutralen Salze gewisser organischer Säuren (Bernsteinsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Fumarsäure) die Sauerstoffaufnahme überlebender Froschmuskulatur mehr oder weniger fördern (zu welchen Säuren MEYERHOF die Glycerinphosphorsäure und die Glyoxalsäure gelegt hat), haben BATTELLI und STERN die Enzymnatur der dabei wirksamen Stoffe festgestellt und ihnen den Namen

¹ WILLSTÄTTER und POLLINGER, Liebigs Annalen 430. ² Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 45, 46, 47, 54; LIEBIGS Ann. d. Chem. 431, 434, 436. Siehe auch die zusammenfassende Darstellung WIELANDS in *Ergebn. d. Physiol.* 20 und *OPPENHEIMERS Handb. d. Bioch.* 2. Aufl. 2. ³ THUNBERG, *Skand. Arch. f. Physiol.* 17, 23, 24, 25, 35, 40. Übrige hierhergehörige Arbeiten aus dem physiol. Institut Lund sind in SAHLINS Mitteilung, *Skand. Arch. f. Physiol.* 46, verzeichnet; BATTELLI und STERN, *Bioch. Zeitschr.* 30, 46. Siehe übrigens die zusammenfassende Darstellung von LINA STERN, *Über den Mechanismus der Oxydationsvorgänge*, Jena 1914 und BATTELLI und STERN, *Arch. internat. d. physiol.* 18; EINBECK, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 87 u. 90; MEYERHOF, *PFLÜGERS Arch.* 175; LIPSCHITZ, *PFLÜGERS Arch.* 196.

Oxydone gegeben. EINBECK hat gezeigt, daß wenn Muskelsubstanz auf Bernsteinsäure in Gegenwart von Sauerstoff einwirkt, Fumarsäure gebildet wird. Eben diese Reaktion, also die Fumarsäurebildung aus Bernsteinsäure unter Einwirkung von Sauerstoff ist chemisch schwer begreiflich, wenn man von den älteren Oxydationstheorien ausgeht. Die Fumarsäure ist zwei Wasserstoffatome ärmer als die Bernsteinsäure, aber es ist nicht bekannt, daß die Bernsteinsäure durch irgend ein Oxydationsmittel oder durch aktivierten Sauerstoff in Fumarsäure übergeführt werden könne. Unter solchen Umständen hat THUNBERG versucht, ob diese Umwandlung der Bernsteinsäure in Fumarsäure durch die WIELANDSche Theorie zu erklären wäre. Wenn dieser gemäß das dabei wirk-same Ferment wasserstoffaktivierend wirkt, muß es auch bei Abwesenheit von Sauerstoff mit Bernsteinsäure andere Reaktionen des aktivierten Wasserstoffes geben. Dies ist in der Tat der Fall. Das Muskelferment bewirkt im sauerstoff-freien Medium bei Gegenwart von Bernsteinsäure eine Entfärbung von Methylenblau, indem dieser Farbstoff unter Wasserstoffaddition in seine Leukoverbin-dung verwandelt wird. Daß hierbei nicht eine „hydroklastische“ (siehe unten) Oxydation vorliegt, also eine Oxydation auf Kosten von Sauerstoff aus vorher gespaltenen Wassermolekülen, hat THUNBERG zu zeigen versucht.

Das Enzym, das die Wasserstoffatome der Bernsteinsäure auf den Sauerstoff überführt, wird von THUNBERG eine „Hydrogenotransportase“ genannt. Die in diesem Falle wirksame Hydrogenotransportase ist sehr spezifisch und kann ihren Wasserstoff kaum von irgend einem anderen Stoff als Bernsteinsäure beziehen. Das Enzym hat also den Charakter einer „Succinodehydrogenase“.

Später hat THUNBERG eine Reihe solcher Enzyme entdeckt, welche auf andere organische Säuren oder Aminosäuren eingestellt sind. So kann durch solche Enzyme die indirekte Oxydation von Milchsäure, Oxybuttersäure, Apfelsäure, Zitronensäure und Glutaminsäure stattfinden, wobei aktivierter Wasserstoff unter Entfärbung von Methylenblau im sauerstofffreien Medium gebildet wird.

THUNBERG entwickelt im Anschluß hieran die folgende allgemeine Auf-fassung des oxydativen Abbaues der einfachen Nahrungsstoffe.

Die einfachen Nahrungsstoffe, wie Traubenzucker, Fette, Aminosäuren, welche den Zellen dargeboten werden, passieren eine ganze Reihe von Zwischen-stufen, ehe sie das Endstadium des Abbaues erreichen. Wenn man von hydro-lytischen Spaltungen und intramolekularen Umlagerungen absieht und nur auf den oxydativen Abbau denkt, wird ein früheres Glied dieser Reaktionskette in ein späteres durch indirekte Oxydation, durch „Dehydrogenisierung“ verwandelt. In gewissen Fällen mit Wasseraufnahme kombiniert, bewirkt die Dehydrogenisierung die Bildung wasserstoffärmerer bzw. sauerstoffreicherer Produkte. In Kombination mit einer Kohlensäureabspaltung bewirkt sie eine Verkürzung der Kohlenstoffkette.

Der Wasserstoff ist also als das elementare, gemeinsame Brennmaterial der Zellen zu betrachten. Die Nährstoffe wirken als solche durch ihren aktuellen oder potentiellen Wasserstoffgehalt. Der Energiegehalt des Kohlenstoffs wird indessen durch Wasseraddition und darauffolgende Abspaltung und Verbrennung des Wasserstoffs indirekt freigemacht. Betrachtet man die Nährstoffe von diesem Gesichtspunkte, so ergibt sich damit eine prinzipielle Übereinstimmung zwischen den gewöhnlichen, Kohlenstoffketten enthaltenden Nährstoffen und ungewöhn-lichen solchen wie Schwefelwasserstoff und Ammoniak, die Beggiatoa und Nitro-somonas als Atmungsmaterial dienen. Auch in diesen Fällen ist es dann Wasser-stoff, der den Zellen als Atmungsmaterial dargeboten wird, wenn er auch nicht wie gewöhnlich auf einer Kohlenstoffkette aufgereiht dargeboten wird.

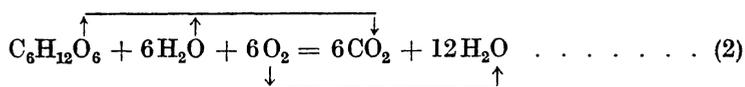
Ein Korollarium dieser Auffassung ist, daß der durch die Lungen aufge-nommene Sauerstoff in Wasser umgewandelt wird und daß der Sauerstoff, der in der ausgeatmeten Kohlensäure enthalten ist, nicht von dem eingeatmeten

Sauerstoff herrührt, sondern von anderen Quellen. Teils repräsentiert er Sauerstoff, der von Anfang an in den Molekülen der Nährstoffe vorhanden ist, und der in seiner Bindung mit dem Kohlenstoff in der Kohlenstoffkette übrig bleibt, wenn der Wasserstoff aus dieser durch die Dehydrogenasen herausgezogen wird. Teils rührt er von Wassermolekülen her, die zu der Kohlenstoffkette addiert worden sind, besonders an den Stellen der Doppelbindungen, die bei den Dehydrogenisierungen entstehen oder z. B. bei der Umwandlung der Aldehydgruppen in Aldehydhydrate.

Wenn diese Auffassung richtig ist, macht sie eine Modifikation der gewöhnlichen Reaktionsformel für die biologische Verbrennung, z. B. eines Kohlehydrates nötig. Die Formel



ist zwar richtig, wenn man nur wissen will, welche neuen Produkte in einer Reaktionsmischung, bei der Glykose verbrannt wird, auftreten, sowie auch den stöchiometrischen Zusammenhang zwischen ihnen. Will man, daß die Reaktionsformel auch den genetischen Zusammenhang zwischen den Atomen beiderseits des Gleichheitszeichens in der Gleichung darstellen soll, so ist die fragliche Gleichung auf die biologische Verbrennung des Traubenzuckers nicht anwendbar. Dann muß man die Reaktionsformel erweitern und in sie Wasser auf folgende Weise einführen:



Gegen die erste Formel kann von genetischem Gesichtspunkt der Einwand erhoben werden, daß 6 von den 12 Atomen Sauerstoff, die als in der Kohlensäure rechts vom Gleichheitszeichen enthalten angegeben sind, weder von der Glykose selbst, noch von dem für die Verbrennung verbrauchten Sauerstoff herrühren, sondern von einem Stoff, nämlich Wasser, der da nicht beachtet ist. Die Formel stellt also nicht nur eine Abkürzung dar, wie sie durch das Überspringen der Zwischenglieder bedingt ist, sondern wirkt in gewissem Grade irreführend dadurch, daß sie einen genetischen Zusammenhang andeutet, der nicht vorhanden ist. Formel (2) ist in dieser Hinsicht unantastbar und ist durch besondere Verbindungslinien mit dazugehörigen Pfeilen so ausgebaut worden, daß sie den genetischen Zusammenhang zwischen den in der Reaktion teilnehmenden Sauerstoffatomen angibt¹.

Bei der Dehydrogenisierung der Nährstoffe durch molekularen Sauerstoff als Akzeptor dürfte als erstes Produkt Wasserstoffsuperoxyd entstehen. Dies bedeutet indessen, daß der Sauerstoff für die Verbrennung des Wasserstoffs nur partiell ausgenutzt ist. Eine vollständige Ausnutzung wird durch die Gegenwart eines H_2O_2 spaltenden Enzyms, der Katalase bewirkt, wodurch unter Wasserbildung die Hälfte des Sauerstoffs des Wasserstoffsuperoxyds zu neuer Anwendung als Wasserstoffakzeptor freigemacht wird. Die Katalase ist nach dieser Auffassung nicht nur ein entgiftendes, sondern auch ein „ökonomisierendes“ Enzym. Auf diese Weise erhält man auch eine Erklärung für die Armut an Katalase bei Organismen, die auf ein Leben ohne Sauerstoff eingestellt sind (THUNBERG, WIELAND)².

Als Wasserstoffakzeptor werden nebst Methylenblau auch andere Stoffe verwendet, z. B. das von LIPSCHITZ³ eingeführte o-Nitrobenzol. Da das primäre Reduktionsprodukt dieser Substanz nicht bekannt ist, sind die damit gewonnenen

¹ THUNBERG, Die Naturwissenschaften 1922. ² THUNBERG, Skand. Arch. f. Physiol. 35; WIELAND, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 54. ³ LIPSCHITZ, PFLÜGERS Arch. 205 und die Literaturzusammenstellung PFLÜGERS Arch. 196.

Ergebnisse für die Theorie der Oxydationserscheinungen nicht so leicht zu verwerthen. Von BIELING¹ wird Nitroanthrachinon als Wasserstoffakzeptor verwendet.

Als vollständig kann die bei Verwendung von H₂-Akzeptoren wie Methylenblau stattfindende Verbrennung nicht angesehen werden, da zwischen dem Sauerstoff und dem an einem solchen Wasserstoffakzeptor gebundenen Wasserstoff noch eine bedeutende Affinität besteht. Die sauerstofffreie Verbrennung zeigt also ganz andere energetische Verhältnisse als die gewöhnliche und ist als biologische Energiequelle minderwertig (WINTERSTEIN)².

Gegen die Theorie von WIELAND werden gewisse Einwände gemacht.

Gegen die Beweiskraft der Modellversuche WIELANDS über katalytische Dehydrierung mittelst Edelmetallen hat WILLSTÄTTER³ angeführt, daß eine solche Dehydrierung ihm nur gelang, solange das von ihm angewendete Platin noch Sauerstoff enthielt. Ist der Sauerstoff verbraucht, so bleibt die Dehydrierung aus, setzt aber erneut ein, wenn man den Platinmoor mit Sauerstoff wieder aktiviert. Unter solchen Verhältnissen wären bei den hierhergehörigen Modellversuchen von WIELAND die Bedingungen eines sauerstofflosen Wasserstofftransports nicht vorhanden. Die Beobachtung WILLSTÄTTERS hat indessen nach GALL und MANCHOT⁴ keine allgemeine Gültigkeit.

Gegen WIELANDS Annahme, daß der Sauerstoff als molekularer, nicht aktivierter Sauerstoff wirkt, wendet sich WARBURG⁵ unter Hervorheben der Unvereinlichkeit dieser Annahme mit einer Beobachtung THUNBERGS⁶. Dieser hat gefunden, daß, obgleich die aerobe Bernsteinsäureoxydation unter Einwirkung der Sukzinodehydrogenese durch Blausäure gehemmt wird (BATTELLI und STERN)⁷, dies mit der anaeroben Dehydrierung bei Gegenwart von Methylenblau als Akzeptor nicht der Fall ist.

WARBURG zieht daraus folgenden Schluß. Das Vermögen des blausäurevergifteten Gewebes Methylenblau zu reduzieren, bedeutet nach der Deutung von WIELAND, daß es aktiven Wasserstoff bildet. Mit gewöhnlichem Sauerstoff reagiert das so vergiftete Gewebe nicht, also reagiert gewöhnlicher Sauerstoff nicht mit aktivem Wasserstoff. Ein Gedanken WIELANDS, daß die atemungshemmende Wirkung der Blausäure unter aeroben Verhältnissen etwas Sekundäres sei und durch Inaktivierung der Katalase mit Anhäufung von Wasserstoffsuperoxyd und dadurch bedingter Vergiftung der Atmungsfermente, wird von WARBURG unter Hinweis auf die augenblicklich auftretende und reversible Hemmungswirkung der Blausäure abgelehnt. Auch bezweifelt WARBURG die Bildung von Wasserstoffsuperoxyd als Zwischenprodukt der Atmung.

Eine mit der WIELANDSchen Theorie, wenigstens in einer näher ausgeführten Form derselben, vereinliche Erklärung des betreffenden Phänomens gibt THUNBERG. Nach ihm muß schon gewöhnlicher, also nicht durch besondere Katalysatoren aktivierter Sauerstoff eine Anzahl reaktionsfähigerer Moleküle enthalten, ein Schluß, zu dem schon die kinetische Gastheorie zwingt. (Auch die Analyse der Bandenspektren des Sauerstoffs hat neulich das Vorhandensein einer energiereichen metastabilen Form der Sauerstoffmoleküle in gewöhnlichem Sauerstoff gezeigt (siehe MECKE)⁸. Es ist dieser spontanaktivierte Teil des Sauerstoffs, der einerseits bei der Atmung als Wasserstoffakzeptor dient, andererseits auch durch die Blausäure fortlaufend inaktiviert wird (THUNBERG, EVANS, ABDERHALDEN und WERTHEIMER)⁹. Sehr wenig Blausäure ist dafür nötig, da der spontan-

¹ BIELING, Zentralbl. f. Bakteriologie, Abt. 1, 90. ² WINTERSTEIN, PFLÜGERS Arch. 198. Siehe auch LIPSCHITZ und HERTWIG, PFLÜGERS Arch. 191 und ABDERHALDEN und WERTHEIMER, PFLÜGERS Arch. 199. ³ WILLSTÄTTER, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 54. ⁴ GALL und MANCHOT, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 58. ⁵ WARBURG, Bioch. Zeitschr. 142. ⁶ THUNBERG, Skand. Arch. f. Physiol. 35. ⁷ BATTELLI und STERN, Bioch. Zeitschr. 30. ⁸ MECKE, Physikal. Zeitschr. 26. ⁹ THUNBERG, Skand. Arch. f. Physiol. 35; EVANS, Journ. of Physiol. 53; ABDERHALDEN und WERTHEIMER, PFLÜGERS Arch. 199.

aktivierte Teil des gewöhnlichen Sauerstoffs nur einen kleinen Bruchteil der anwesenden Totalmenge des Sauerstoffs ausmacht. Auf diese Weise wird die sonst unerklärliche Relation zwischen der für die Inaktivierung nötigen winzigen Menge Blausäure und der großen Menge anwesenden Sauerstoffs erklärlich.

Die Eigenschaften der Xanthinoxydase, wie sie aus den Untersuchungen der HOPKINSCHEN Schule¹ hervorgehen, passen gut in die WIELANDSCHE Oxydationstheorie. Diese Oxydase kann nach MORGAN, STEWART und HOPKINS bequem aus Milch, und zwar am besten durch Halbsättigung mit Ammoniumsulfat (DIXON und THURLOW) dargestellt werden. Bei Gegenwart von irgend einem Wasserstoffakzeptor wie Sauerstoff, Methylenblau oder Nitrat bewirkt sie die Oxydation, oder besser die Dehydrogenation von Hypoxanthin, Xanthin, Adenin (und auch von Aldehyden) oder ihren Hydraten. Wenn Sauerstoff als Wasserstoffakzeptor dient, entsteht zuerst H_2O_2 , eine Substanz, die ihrerseits unter Einwirkung in der Milch anwesender Peroxydase zugesetztes Nitrit zu Nitrat oxydieren kann (THURLOW). Durch diese Beobachtung THURLOWS ist das schon früher von HAAS und HILL und HAAS und LEE² gefundene Vermögen der Milch, Nitrit zu oxydieren, erklärt worden.

Auch bei anderen biologisch wichtigen Oxydationen hat THURLOW³ die Bildung von Wasserstoffsuperoxyd gezeigt. Dies ist der Fall bei aerober Oxydation der Bernsteinsäure durch die Sukzinodehydrogenase, bei aerober Oxydation des Glutathions usw. Ein solches wasserstoffsuperoxydproduzierendes System verhält sich wie die Oxygenasen BACHS.

Die WIELANDSCHE Oxydationstheorie erklärt das schon früh beobachtete Vermögen der Zellen, Reduktionsprozesse zu bewirken und die Erscheinung, daß diese Reduktionen Hand in Hand mit Oxydationen gehen.

Reduktasen. Zur Erklärung solcher Reduktionen hat man häufig besondere reduzierende Enzyme, sog. Reduktasen, Redukasen oder Hydrogenasen angenommen. Zu den letzteren wird von einigen das sog. „Philotion“⁴ (DE REY-PALHADE) gerechnet, eine besonders in Hefezellen vorkommende Substanz, welche bei Gegenwart von Schwefel und Wasser Schwefelwasserstoff entwickelt. Gewisse Reduktionen brauchen indessen für ihre Erklärung nicht die Annahme von Enzymen. Wie HEFFTER⁵ gezeigt hat, gibt es in den Zellen Wasserstoffverbindungen, welche durch ihren sehr labilen Wasserstoff die Reduktion anderer Substanzen zustande bringen können. So reagiert das Zystein mit Schwefel unter Bildung von H_2S . Ähnlich wirkende Stoffe hat er in verschiedenen Organen und Organextrakten nachweisen können. Im Verhältnis zu den enzymatischen Reduktionen dürfte diese Reduktionsform durch Sulfhydrylwasserstoff eine kleinere Rolle spielen. Man hat jedoch mit der Möglichkeit zu rechnen, daß die reduzierenden Enzyme eben ihren labilen Wasserstoff in Sulfhydrylbindung halten.

Das Glutathion. Schon HEFFTER hat den Gedanken ausgesprochen, daß die Sulfhydrylgruppe eine Rolle für die biologischen Oxydationserscheinungen

¹ MORGAN, STEWART und HOPKINS, Proc. roy. soc. London B. 94; DIXON und THURLOW, Bioch. Journ. 18; THURLOW, Bioch. Journ. 19. ² HAAS und HILL, Bioch. Journ. 17; HAAS und LEE, Bioch. Journ. 18. ³ THURLOW, Bioch. Journ. 19. Siehe aber auch TANAKA, Bioch. Zeitschr. 157. ⁴ DE REY-PALHADE, Recherches expér. sur le Philotion usw. Paris (G. Masson) 1891 und Nouvelles recherches sur le Philotion, Paris (Masson) 1892; Bull. soc. chim. (4) 1; POZZI-ESCOT, Bull. soc. chim. (3) 27 und Chem. Zentralbl. 1904, I, S. 1645; CHODAT und BACH, Ber. d. chem. Gesellsch. 36; ABELOUS und RIBAUT, Compt. Rend. 137 und Bull. soc. chim. (3) 31. E. RÖSING, Unters. über die Oxydation von Eiweiß in Gegenwart von Schwefel, Inaug.-Dissert., Rostock 1891. ⁵ Med.-naturw. Arch. 1, 81–104, Marburg; zit. nach Chem. Zentralbl. 2, 822 (1907); THUNBERG, Ergebn. d. Physiol. 11.

spielen dürfte. Durch die Entdeckung des Glutathions von HOPKINS (1921)¹ hat diese Hypothese Aktualität gewonnen.

Das Glutathion, das nach den Untersuchungen der HOPKINSchen Schule der wichtigste und vielleicht einzige Träger der Sulfhydrylreaktion der Zellen ist, ist ein leicht lösliches Dipeptid, das aus Zystein und Glutaminsäure zusammengesetzt ist und dessen Konstitution durch QUASTEL, STEWART und TUNNICLIFFE bestimmt ist.

Durch Sauerstoff wird das Glutathion leicht unter Wasserstoffabgabe und Verkettung von zwei Molekülen zur Disulfidform oxydiert. Durch das lebende Gewebe wird das Disulfid seinerseits zum Ausgangskörper reduziert. Der Gedanke liegt dann nahe, daß das Glutathion als Wasserstoffüberträger dienen und also in den Oxydations- und Reduktionsprozessen teilnehmen kann. In der Tat ist es gelungen, unter Mitwirkung von Glutathion einen hitzebeständigen Bestandteil der Zellen und zwar das Lezithin oder richtiger die Linolensäure des Lezithinmoleküls zu oxydieren. Wie die Reduktion des einmal oxydierten Glutathions zustande kommt, ist unentschieden².

Die Auffassung, daß die Oxydationsenzyme und die Reduktionsenzyme identisch sind, wird auch von BACH und BATTELLI und STERN³ akzeptiert. Sie treten indessen für eine hydroklastische Reaktionsweise mit gekoppelten Oxydoreduktionen ein.

Oxydoreduktionen. Wie oben hervorgehoben wurde, hat schon HOPPESEYLER einen intimen Zusammenhang zwischen den in den Zellen vor sich gehenden Oxydations- und Reduktionsprozessen gefunden, obgleich er dabei nicht an eine Enzymwirkung gedacht hat. Für die Existenz von Enzymen, welche zur selben Zeit Oxydationen und Reduktionen bewirken können, sind besonders ABELOUS und ALOY⁴ eingetreten, nachdem sie sowohl im Tierkörper wie bei den Pflanzen Enzyme gefunden haben, welche nach ihnen bei Gegenwart von gewissen sauerstoffhaltigen Substanzen (z. B. Nitraten oder Chloraten) den aus diesen freigemachten Sauerstoff auf Salizylaldehyd übertragen, wodurch Salizylsäure gebildet wird. Durch die gleichzeitigen Arbeiten von BATTELLI und STERN⁵ und PARNAS⁶ scheint hier eine sog. CANNIZZAROSche Umlagerung des betreffenden Aldehyds in Säure und Alkohol vorzuliegen ($2C_6H_4OH \cdot COH + H_2O = C_6H_4OH \cdot CH_2OH + C_6H_4OH \cdot COOH$).

Als eine andere „Oxydoreduktion“ faßt man die „SCHARDINGERSche⁷ Reaktion“ auf. SCHARDINGER beobachtete, daß ein Gemisch von Methylenblau und Formaldehyd in wässriger Lösung bei 70° durch frische Milch in wenigen Minuten entfärbt wird. Besonders durch TROMMSDRFF ist festgestellt worden, daß hier eine enzymatische Reaktion vorliegt. Man faßt die Reaktion gewöhnlich als eine gekoppelte Reaktion auf, bei der Wasser zerlegt wird, in der Weise, daß der H an einen Akzeptor geht, der also reduziert wird, und der O an einen anderen Körper geht, der oxydiert wird. Für Oxydationen dieses Typus hat

¹ Über das Glutathion siehe HOPKINS, *Bioch. Journ.* 17; *Bull. soc. chim. Biol.* 5 und *Lancet* 1923, I; HOPKINS und DIXON, *Journ. biol. Chem.* 54; DIXON und TUNNICLIFFE, *Proc. roy. soc. London B.* 94; DIXON und QUASTEL, *Journ. chem. Soc.* 123; TUNNICLIFFE, *Bioch. Journ.* 19; QUASTEL, STEWART und TUNNICLIFFE, *Bioch. Journ.* 17; STEWART und TUNNICLIFFE, *Bioch. Journ.* 19. Siehe auch VOEGLIN, DYER und LEONARD, *Publ. Health Rep., U. S. A. Pub. Health Service* 38. ² Über das System Glutathion-Lezithin und überhaupt Linolensäure-Sulfhydrylgruppe siehe auch MEYERHOF, PFLÜGERS *Arch.* 199; TUNNICLIFFE, *Bioch. Journ.* 19 und SZENT-GYÖRGYI, *Bioch. Zeitschr.* 146. ³ BATTELLI und STERN, *Arch. internat. d. physiol.* 18. ⁴ *Compt. Rend.* 138, 382 (1904); vgl. auch POZZI-ESCOT ebenda 138, 511. ⁵ BATTELLI und STERN, *Bioch. Zeitschr.* 29 (1910). ⁶ PARNAS, *Bioch. Zeitschr.* 28 (1910). ⁷ SCHARDINGER, *Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußm.* 5, 22 (1902); TROMMSDRFF, *Zentralbl. f. Bakt.* 49, 291 (1909); BACH, *Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch.* 42, 4463 (1909); *Bioch. Zeitschr.* 31, 443, 33, 282, 38, 154 (1911).

OPPENHEIMER¹ den adäquaten Ausdruck „hydroklastische Oxydationen“ geschaffen. — Wenn man von der Theorie WIELANDS ausgeht, ist es in den meisten Fällen unnötig, wenigstens eine primäre Spaltung eines Wassermoleküls anzunehmen, um das gleichzeitige Auftreten von Oxydationen und Reduktion zu erklären. Dagegen dürfte für diese Theorie die Annahme einer mehr oder weniger festen Wasseraddition an den später Wasserstoff abgebenden Körper häufig nötig sein, um die Reaktionen zu erklären. So erklärt WIELAND den Übergang von Aldehyd in Säure durch Wasserstoffsubtraktion in der Weise, daß der Aldehyd in der Reaktion als Aldehydhydrat auftritt.

Die WARBURG'sche Atmungstheorie. Nach O. WARBURG² sind es zwei Mittel, deren sich die Zelle bedient, um die physiologischen Oxydationserscheinungen zustande zu bringen, des Eisens und der Adsorption. Die Zellatmung ist nach seiner Auffassung ein kapillarmechanischer Vorgang, der an den eisenhaltigen Oberflächen der festen Zellenbestandteile abläuft. Das Hauptgewicht scheint WARBURG dabei auf die durch das Eisen bewirkte Aktivierung des Sauerstoffs zu legen. Nur in einer durch das Eisen aktivierten Form reagiert der Sauerstoff mit der organischen Substanz. Dabei schwingt das Eisen zwischen einer zweiwertigen und einer höherwertigen Form. WARBURG denkt sich auch ein Lockern des Gefüges der oxydablen Substanz, was durch unspezifische Oberflächenkräfte bewirkt wird. Alle an der Atmung beteiligten Moleküle sind also nach WARBURG aktiviert, der Sauerstoff durch Eisen katalysiert, die übrigen Moleküle durch die adsorbierenden Oberflächen unspezifisch gelockert. Seine Auffassung stützt WARBURG vor allem auf Modellversuche, in welchen er Aminosäuren in Wasserlösung mit Blutkohle und Sauerstoff geschüttelt hat. Die Aminosäuren wurden dabei partiell zu denselben Endprodukten wie in den lebenden Zellen verbrannt. Blutkohle enthält indessen stets kleine Mengen Eisen und dies ist auch mit den Zellen der Fall, welche einen Eisengehalt von bis 0,5 mg pro g Trockensubstanz zeigen (YABUSOE). Eine intime Analogie besteht zwischen der Adsorptionsverbrennung und der Zellatmung, z. B. gegen Narkotika. Die durch sie bedingte Verminderung der Oxydationsschnelligkeit soll durch die von ihnen bewirkte Bedeckung der wirksamen Oberflächen zu erklären sein. — Auch die hemmende Wirkung der Blausäure auf die Oxydationsprozesse wird von WARBURG als eine Stütze seiner Oxydationstheorie verwendet. Er hat nämlich die Hemmungswirkung als eine Folge der entionisierenden Wirkung der Blausäure auf die Eisenionen gedeutet. Nachdem er gefunden hat, daß das Eisen in der Blutkohle als komplexe Stickstoff-Kohlenstoff-Eisenverbindung wirkt, kann diese Deutung nicht länger aufrecht erhalten werden. Gegen die Deutung der Blausäurewirkung als eine Entionisierungswirkung spricht übrigens ihre Reversibilität. — Einige Einwände gegen die WARBURG'sche Theorie mögen hier erhoben werden.

Da diese Theorie das Hauptgewicht auf die Sauerstoffaktivierung legt und also den Sauerstoff als die primäre Ursache der Störung des Protoplasmasystems betrachtet, stimmt sie nicht gut mit dem Verhältnis, daß die Gewebe auch unter anaeroben Umständen lebhaft Oxydations-Reduktionsprozesse zeigen, was für eine vom Sauerstoff unabhängige Wasserstoffaktivierung spricht. Überhaupt gibt die Theorie keinen Ausdruck für den Zusammenhang zwischen den aerobio-

¹ OPPENHEIMER, Die Fermente und ihre Wirkungen. 4. Aufl., S. 759. ² WARBURG, Zeitschr. f. physiol. Chem. 69, 70, 76, 92; Bioch. Zeitschr. 119, 136, 142, 152; PFLÜGERS Arch. 154, 158; Zeitschr. f. Elektrochem. 28; Ergebn. d. Physiol. 14; Festschrift d. Kaiser Wilhelm-Gesellsch. 1921. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 58; Jahresb. ü. d. ges. Physiol. 1; WARBURG und NEGELEIN, Bioch. Zeitschr. 113; WARBURG und BREFELD, Bioch. Zeitschr. 145; WARBURG und SAKUMA, PFLÜGERS Arch. 200; WARBURG und YABUSOE, Bioch. Zeitschr. 146.

tischen und den anaerobiotischen Lebensprozessen (siehe QUASTEL, STEPHENSON und WHETHAM)¹.

Eine vom Sauerstoff unabhängige Oxydations-Reduktionswirkung wird übrigens vom Reaktionsgleichgewicht exemplifiziert, das sich unter anaeroben Verhältnissen zwischen Bernsteinsäure und Fumarsäure unter Einwirkung der Sukzinodehydrogenase scharf einstellt (QUASTEL und WHETHAM, THUNBERG)².

Daß die Sauerstoffaktivierung wenigstens nicht bis zum Auftreten von atomistischem Sauerstoff getrieben wird, wie die WARBURGSche Theorie voraussetzen scheint, wird durch die Bildung von Wasserstoffsuperoxyd als Produkt des aeroben Lebens gezeigt. Die von WARBURG als für normales aerobes Leben unwahrscheinlich bezeichnete „TRAUBE-WIELANDSche Reaktion“ ($H_2 + O_2 = H_2O_2$) scheint zu bestehen (MC LEOD und GORDON, HAGAN, AVERY und MORGAN, THURLOW)³. Die allgemeine Gegenwart von Katalase in allen aeroben Organismen ist vom Standpunkte der WARBURGSchen Theorie auch unbegreiflich.

Die oxydationsstimulierende Wirkung des Eisens ist kein Beweis, daß eine Sauerstoffaktivierung vorliegt⁴. Das Eisen kann als oxydationsauslösendes Agens in verschiedener Weise wirken. Man darf nicht die Möglichkeit ausschließen, daß das Eisen mit der oxydablen Substanz eine leicht oxydable Vereinigung bildet. Das Eisen kann also das Substrat aktivieren, braucht nicht immer den Sauerstoff zu aktivieren.

Aus dem Blutkohlenstoffsystem WARBURGS in bezug auf die biologischen Oxydationserscheinungen Schlüsse zu ziehen, ist schwierig. Die Wirkungsweise des Systems ist unsicher (ABDERHALDEN und WERTHEIMER, MILLER, RUFF und HOHLFELD)⁵.

Die ablehnende Stellung der WARBURGSchen Theorie gegen die Annahme einer enzymatischen, spezifischen Wasserstoffaktivierung (unter Zugeben der Möglichkeit einer unspezifischen Lockerung der oxydablen Substanzen durch Adsorption) stimmt nicht mit gut fundierten Tatsachen, z. B. den Eigenschaften der Sukzinodehydrogenase. Man kann diese Dehydrogenase frei von anderen Dehydrogenasen in Lösung erhalten (BATELLI und STERN, OHLSSON)⁶. Bei Gegenwart von Sauerstoff bewirkt sie die Oxydation eines so dysoxydablen Stoffes wie der Bernsteinsäure, ohne andere leichter oxydable Substanzen zu beeinflussen. Das wirkende Agens hat alle Charaktere eines Enzyms. Es ist thermolabil und wird sogar durch Schütteln rasch inaktiviert (OHLSSON). Andere ähnliche, zwar an die Zellstruktur gebundene dehydrogenisierende Enzyme sind sogar so labil, daß sie durch Einwirkung starker Kälte zerstört werden (Kryolabilität, THUNBERG).

Eine kombinierte Wasserstoff- und Sauerstoffaktivierungstheorie. Versuche, WIELANDS und WARBURGS Theorien zu vereinigen, rühren von FLEISCH⁷ und besonders von SZENT-GYÖRGYI⁸ her. Zum Ablauf der biologischen Oxydationen ist gemäß seiner Auffassung sowohl eine Sauerstoffaktivierung in WARBURGS Meinung wie eine Wasserstoffaktivierung notwendig und die Zellatmung kommt durch das Ineinandergreifen beider Prozesse zustande. Weder der aktive Wasserstoff allein ist imstande, den molekularen Sauerstoff zu reduzieren, noch der aktivierte Sauerstoff, den unaktivierten Wasserstoff der Nährstoffe zu oxydieren. Bei der Zelloxydation wird der aktivierte Wasserstoff durch den aktivierten

¹ QUASTEL usw., Bioch. Journ. 19. ² QUASTEL usw., Bioch. Journ. 18; THUNBERG, Skand. Arch. f. Physiol. 46. ³ MC LEOD usw., Bioch. Journ. 16; Journ. of Pathol. and Bacteriol. 26; HAGAN, Proc. soc. exp. Biol. and Med. 21; AVERY usw., Journ. of exp. Med. 39; THURLOW, Bioch. Journ. 19. ⁴ Interessante Beiträge zur Eisenkatalyse sind neulich von BAUDISCH geliefert worden. Journ. biol. chem. 60, 61. ⁵ ABDERHALDEN usw., PFLÜGERS Arch. MILLER, Journ. Americ. chem. soc. 46; RUFF usw., Kolloid-Zeitschr. 36. ⁶ BATELLI und STERN, Compt. rend. Soc. Biol. 1914. OHLSSON, Skand. Arch. f. Physiol. 41. ⁷ Bioch. Journ. 18. ⁸ SZENT-GYÖRGYI, Bioch. Zeitschr. 150.

Sauerstoff verbrannt. Den Beweis für die Aktivierung des Sauerstoffs sucht SZENT-GYÖRGYI unter anderem in dem Verhalten des Paraphenyldiamins unter Einwirkung von Muskulatur. Bei Gegenwart von Sauerstoff wird es dabei oxydiert, was indessen nicht durch Aktivierung der Wasserstoffatome der betreffenden Substanz bedingt sein kann, da unter anaeroben Verhältnissen das System Muskulatur-Paraphenyldiamin Methylenblau nicht entfärbt.

Ein nicht aufgeklärter Punkt in dieser Beweisführung ist die gegenseitige Stellung des Paraphenyldiamins und des Methylenblaus in der Oxydations-Reduktions-Spannungskette. Methylenblau ist kein allgemeiner Indikator des Vorhandenseins aktivierten Wasserstoffs. Es wird nur durch mehr negative Glieder in der Spannungskette entfärbt. Eine Beobachtung von BATTELLI und STERN¹ scheint zu zeigen, daß das Diamin Wasserstoff aus Leukomethylenblau nimmt, nicht Methylenblau Wasserstoff aus dem Diamin.

In gewissen biologischen Oxydationserscheinungen dürften nach MEYERHOF, SZENT-GYÖRGYI und ROBINSON und MC CANCE² Kofermente eine Rolle spielen.

Große Bedeutung für das Verständnis der biologischen Oxydationserscheinungen dürften die erst neulich auf diesem Gebiet angefangenen Untersuchungen über die hier einspielenden Affinitätsverhältnisse bekommen. Eine exakte Methode zur Bestimmung dieser Verhältnisse besteht in der Bestimmung der Reduktions-Oxydationspotentiale („Red.-Ox.-Potentiale“) der verschiedenen miteinander reagierenden Systeme. Diese Bestimmung wurde in der letzten Zeit durch MANSFIELD CLARK³ sehr vereinfacht. Er hat ein zwar noch nicht vollständiges System von Red.-Ox.-Indikatoren angegeben, mit denen es möglich ist, kolorimetrisch das Red.-Ox.-Potential einer gegebenen Kombination bei bekanntem p_H abzulesen. Er hat das Symbol r_H für das Red.-Ox.-Potential introduziert, wobei r_H definiert wird als der negative Logarithmus des in Atmosphären gemessenen Wasserstoffdruckes in Gleichgewicht mit dem fraglichen Red.-Ox.-System. Eine zwar preliminäre Bestimmung des r_H durch J. und D. NEEDHAM⁴ für *Amoeba proteus* gab für r_H einen Wert von 17—19, bei p_H von 7,6.

Auch die neuen Anschauungen über die Konstitution der Atome und die Quantenlehre versprechen zur Erklärung der katalytischen Erscheinungen und damit auch die Oxydationserscheinungen bedeutungsvolle Beiträge zu liefern (BORN und FRANCK)⁵.

Das von BECQUEREL zuerst entdeckte Vermögen halbdurchlässiger Membranen, intensive Oxydations- und Reduktionsprozesse in durch die Membranen geschiedenen, sonst miteinander nicht reagierenden Substanzen hervorzurufen, wird von GIRARD⁶ zur Deutung der biologischen Oxydationserscheinungen angewendet. Die Membranen bewirken eine Störung des elektrischen Equilibriums zwischen den beiden Seiten der Membranen, eine Störung, die durch einen Austausch von Elektronen mit sekundären Oxydations- und Reduktionserscheinungen ausgeglichen wird (siehe auch NATHANSOHN)⁷.

¹ BATTELLI und STERN, Arch. intern. d. physiol. 18. ² MEYERHOF, Zeitschr. f. physiol. Chem. 101 u. 102; PFLÜGERS Arch. 175; SZENT-GYÖRGYI, Bioch. Zeitschr. 157; ROBINSON und MC CANCE, Bioch. Journ. 19. ³ W. MANSFIELD CLARK (COHEN and SULLIVAN and GIBBS), U. S. A., Public Health Reports reprints 823, 826, 834, 848, 904 and 915. Siehe auch CLARK „The Determination of Hydrogen Ions“, Second Edition, 1922; VOEGTLIN, JOHNSON and DYER, Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. 24; QUASTEL, Transact. chem. soc. 123; THUNBERG, Skand. Arch. f. Physiol. 46. ⁴ J. und D. NEEDHAM, Journ. of Physiol. 59. ⁵ BORN und FRANCK, Annal. d. Physik 1925; Zeitschr. f. Physik 1925. ⁶ GIRARD, Compt. rend. soc. biol. 90. ⁷ NATHANSOHN, Kolloidchem. Beihefte 11.

Achtzehntes Kapitel.

Der Stoffwechsel bei verschiedener Nahrung und der Bedarf des Menschen an Nahrungsstoffen¹.

I. Allgemeines und Methodisches über Stoff- und Energiewechsel.

Stoffaustausch der lebenden Wesen mit der Umgebung. Die lebenden Wesen sind dadurch gekennzeichnet, daß sie im Stoffaustausch mit der Umgebung stehen. Die chlorophyllhaltigen Pflanzen nehmen ausschließlich Stoffe auf, die der unorganischen Natur angehören — Kohlensäure, Wasser, Stickstoff in Form von Nitraten — und geben Sauerstoff ab. Die Tiere nehmen zusammengesetzte Stoffe auf, die von anderen lebenden Wesen — Tieren oder Pflanzen — stammen, verbrauchen Sauerstoff und geben Kohlensäure, Wasser samt stickstoffhaltigen Substanzen wie Harnstoff, Harnsäure usw. ab. Die Pilze befinden sich in einer Zwischenstellung, indem sie — wenn man von Bakterien wie Nitrit- und Nitratbakterien absieht — wie die Tiere für die Zufuhr von Kohlenstoff auf organische Stoffe angewiesen sind, den Stickstoff aber wie die Pflanzen aus unorganischen Substanzen, einige sogar aus der Atmosphäre aufnehmen.

Die Lebensprozesse vom allgemein biologischen und vom chemischen Gesichtspunkt. Jener Austausch hängt mit den Lebensprozessen zusammen, speziell mit Vorgängen in den lebenden Wesen, die man mit dem Ausdruck Stoffwechsel (Metabolismus) bezeichnet hat. Wie aus den vorhergehenden Kapiteln zu ersehen ist, kann man aus den verschiedenen tierischen Geweben eine Menge chemisch definierbarer Substanzen darstellen. Da diese sich größtenteils nicht unter den mit der Nahrung zugeführten Stoffen wiederfinden, müssen dieselben im Körper aufgebaut worden sein. In analoger Weise stellt es sich heraus, daß auch die Hauptmasse der in den Ausscheidungen (Exkreten) enthaltenen Stoffe ihren Ursprung im Körper haben, und zwar daß sie durch einen Zerfall entstanden sind. Vom chemischen Gesichtspunkt sind also die Lebensprozesse als miteinander verknüpfte Synthesen und Spaltungen zu betrachten. Die betreffenden Zersetzungsprodukte werden sowohl im Hunger als bei Zufuhr von Nahrung vom Körper abgegeben und können also sowohl aus dem „organisierten“

¹ Betreffs der älteren Literaturangaben wird auf „Physiologie des allgemeinen Stoffwechsels und der Ernährung“ von C. v. VOIT in HERMANN'S Handb. 6 (1881) und „Die Physiologie des Stoffwechsels“ von R. TIGERSTEDT in NAGEL'S Handb. 1 (1909); betreffs der neueren auf AUGUST KROGH, „The respiratory exchange of animals and man“, London 1916 und E. GRAFE: „Die pathologische Physiologie des Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen“. Ergebn. d. Physiol. 21, 2. (1923) verwiesen.

Körpermaterial als direkt aus den mit der Nahrung zugeführten Substanzen gebildet sein. Hiermit übereinstimmend hat man zwei Schemata für den Verlauf der chemischen Prozesse in den einzelnen Geweben oder richtiger für die Beteiligung der „lebenden Substanz“ an diesen Prozessen aufgestellt. Erstens: jene „Substanz“, welche durch die Struktur der lebenden Zelle gekennzeichnet ist, befindet sich in einem stetigen „Wechsel der Stoffe“. Es findet ein stetiger Aufbau (Anabolismus) und Zerfall (Katabolismus) gewisser chemisch definierbarer Substanzen statt, ein chemisches Ungleichgewicht, das durch Zufuhr aufrecht erhalten wird. Die zugeführten Stoffe, einmal im Zellinnern aufgenommen, sind nicht mehr von der „lebenden Substanz“ zu unterscheiden. Zweitens: die lebende Zelle wird als eine Fabrik betrachtet, in der ein gewisser Stoffumsatz stattfindet. Nahrungsstoffe (Rohstoffe) werden verarbeitet, Reservematerial wird in Depots gespeichert, Heizmaterial verbrannt, Betriebsstoffe werden verbraucht und die Abnutzungsquote des Protoplasmas wird mittelst geeigneter Baustoffe gedeckt. Die Beteiligung des Körpermaterials an jenem Stoffumsatz — der eigentliche Stoffwechsel — wird durch die Abnutzungsquote angegeben. Streng genommen ist es aber nicht möglich, den Umsatz einer Substanz aus dem Körpermaterial und aus der Nahrung, einen Baustoff und einen Brennstoff, auseinanderzuhalten und die beiden Ausdrücke „Stoffwechsel“ und „Stoffumsatz“ werden daher ohne Unterschied benutzt.

Man unterscheidet Nährstoffe (schwed.: „näringsämne“) und Nahrungsstoffe oder Nahrungsmittel (schwed.: „födoämne“). Die ersteren sind chemische Substanzen, die letzteren sind Eßwaren. Eine Eßware kann eine einzige chemische Substanz enthalten, z. B. Rohrzucker. Aus der Zeit, wo man noch nicht von chemischen Substanzen in Körper oder Nahrung sprach, stammen die Ausdrücke Assimilation und Dissimilation. Man schrieb den lebenden Wesen das Vermögen zu, aus den Speisen gewisse Bestandteile auszuwählen und dem Körpermaterial zu verähnlichen (assimilieren), während das Unbrauchbare mit Harn und Kot entfernt wurde. Gleichzeitig wurde das Körpermaterial durch die „eingepflanzte natürliche Wärme“, äußere Reize, „Gärung“, Abreibung usw. in gewissem Umfange zerstört — dissimiliert —. Die Ausdrücke „Assimilation“ und „Dissimilation“ werden fortwährend benutzt, und zwar in derselben Bedeutung wie Anabolismus und Katabolismus, d. h. um chemische Synthesen und Spaltungen zu bezeichnen, die mit Aufrechterhaltung einer gewissen anatomischen Struktur verlaufen.

Wie aus den vorhergehenden Kapiteln zu ersehen ist, hat man in einigen Fällen den speziellen Vorgang in einem Gewebe auf bestimmte chemische Reaktionen beziehen können. Hierdurch wird die Möglichkeit eröffnet, in der chemischen Dynamik geläufige Anschauungen auf dem biologischen Gebiet zu verwerten. Die Muskelkontraktion läßt sich, wie aus den Arbeiten von A. V. HILL und von MEYERHOF¹ hervorgeht, auf drei miteinander gekoppelte chemische Reaktionen beziehen: Milchsäurebildung aus Glykogen, oxydative Spaltung (Verbrennung) der Milchsäure und Wiederaufbau (Resynthese) des Glykogens, von denen die beiden letzten energetisch sehr nahe miteinander gekoppelt sind. Die Milchsäure kann in diesem Vorgange zunächst als ein intermediäres Zersetzungsprodukt betrachtet werden, spielt aber bei dem mechanischen Verlaufe eine so wichtige Rolle, daß sie als ein Teil der Muskelmaschine angesehen werden muß. Mit der oxydativen Spaltung der Milchsäure ist nicht nur die angeführte Resynthese des Muskelglykogens, sondern sind auch andere Restitutionsprozesse gekoppelt. In dieser Weise wird die Funktionsfähigkeit des betreffenden Gewebes

¹ *Ergebn. d. Physiol.* 22 (1923), wo auch frühere Arbeiten in *Journ. of Physiol.* und *PRÜGERS Arch.* angeführt werden.

aufrecht erhalten. Die Resynthese ist aber immer geringeren Umfanges als der Verbrauch und auf die Dauer ist daher die Funktionstüchtigkeit des Systems von Materialzufuhr in irgend einer Form abhängig.

Das Körpermaterial; die Körpersubstanzen; intermediäre Stoffwechselprodukte, Endprodukte des Aufbaus und der Verbrennung. Gesamtstoffwechsel (Totalumsatz). Dieser Vorgang kann als ein Vorbild des Stoffwechsels (Metabolismus) in sämtlichen Geweben des Körpers angenommen werden, und zwar sowohl für den Ruhe- als den Tätigkeitsumsatz. In der Mitte des Vorganges beobachten wir „intermediäre Stoffwechselprodukte“ wie Milchsäure, Aminosäuren usw. Die oxydative Spaltung (Verbrennung) eines Teiles dieses Materials ermöglicht den gleichzeitigen Aufbau von „Körpersubstanzen“ — Eiweiß, Fett und Kohlenhydrat — aus dem anderen Teil desselben Materials. Durch besondere Kunstgriffe kann man einzelne von jenen „intermediären Produkten“ aus den Geweben herausholen und auch quantitativ bestimmen — die Voraussetzung, um die einzelnen Stoffwechselprozesse kennen zu lernen. Viel leichter lassen sich aber die Endprodukte des Stoffwechsels bestimmen — einerseits die Körpersubstanzen, die Endprodukte des Aufbaus; andererseits die Ausscheidungen, die Endprodukte der oxydativen Spaltungen, nebst der verbrauchten Sauerstoffmenge. Im Vergleich mit den relativ unbeständigen, „intermediären Produkten“ sind die Endprodukte als Ruhephasen, Dauerzustände, im Vorgange zu betrachten.

Die Annahme miteinander gekoppelter, chemischer Reaktionen nach dem Muster des bekannten Vorganges bei der Muskelkontraktion ermöglicht, die alten Anschauungen über den Stoffwechsel in eine modernere Form zu kleiden. Wenn es aber gilt, die Größe des Stoffwechsels unter verschiedenen Verhältnissen festzustellen, sieht man von den meistens noch unbekanntem chemischen Reaktionen in den einzelnen Geweben ab. Der Körper wird als ein Ganzes für sich betrachtet, dessen Einkommen und Ausgaben allein der Beobachtung zugänglich sind. Die letzteren, die direkt aus dem Körperinnern stammen, stellen ein Maß des jeweiligen merkbaren Stoffwechsels dar, während die Bilanz der beiden Posten eine Änderung des Körpermaterials oder auch ein stoffliches Gleichgewicht (Nahrungsgleichgewicht) des Körpers angibt.

Das Körpermaterial hat man in den letzten 100 Jahren auf folgende Gruppen chemischer Substanzen verteilt: Eiweiß, Fett, Kohlehydrat, Wasser und Mineralstoffe. Hiermit übereinstimmend hat man auch den Stoffwechsel auf jene Gruppen bezogen. Man spricht also vom Eiweiß-, Fett-, Kohlenhydrat-, Wasser- und Mineralstoffwechsel (oder -umsatz) als Komponenten des Gesamtstoffwechsels (Totalumsatzes), wie man ebenfalls vom Eiweißbestand (Eiweißvorrat), Fettbestand usw. des Körpers spricht. Bei den den Stoffwechsel betreffenden Berechnungen muß man sich mit einem Annäherungsverfahren begnügen. Es ist natürlich unmöglich, die Zusammensetzung der einzelnen Eiweißkörper, Fettarten usw. in das Kalkül einzutragen. Man nimmt daher für jeden der drei organischen Komponenten des Körpermaterials eine typische Zusammensetzung an: für Körpereiwweiß die elementare Zusammensetzung des entfetteten Rindfleisches, das außer Eiweiß auch „Extraktivstoffe“ enthält, für die Fette die mittlere Zusammensetzung des tierischen oder menschlichen Fettes und für die Kohlenhydrate diejenige des Glykogens.

Die Einkommen und Ausgaben des Körpers. Nahrungsgleichgewicht. Bilanzrechnung nach Grundstoffen. Die Zufuhr — Speisen, Getränke, atmosphärischer Sauerstoff — enthält zwar dieselben Grundstoffe, aber ganz andere chemischen Substanzen als die Ausscheidungen durch Nieren, Darm, Lungen, Haut. Eine Bilanzrechnung dieser Posten kann also nur nach Grundstoffen aufgestellt werden. Bestimmungen solcher Bilanzen gehören den grundlegenden

Untersuchungen der Nahrungslehre an. Wie ursprünglich VOIT (1857) gezeigt hat, deckt sich bei gleichmäßiger Eiweißzufuhr die Stickstoffausscheidung in Harn und Kot vollständig mit der Stickstoffzufuhr im Futter, ein Verhalten, das man seitdem mit dem Ausdruck Stickstoffgleichgewicht bezeichnet. Diese Tatsache ist später mehrmals bei Versuchen mit Menschen und verschiedenen Tieren bestätigt worden. Andererseits ist es u. a. von KROGH¹ direkt erwiesen, daß Stickstoff durch die Atmungsorgane weder aufgenommen noch ausgeschieden wird. Der atmosphärische Stickstoff ist also den Tieren gegenüber vollständig indifferent. N, S und zum Teil auch P sind für das Eiweiß kennzeichnende Grundstoffe. Aus den betreffenden Bilanzen, in erster Linie aus der N-Bilanz, ist also eine etwaige Änderung des Eiweißbestandes im Körper, ein Aufbau oder Zerfall der Gewebe, zu ersehen. Die S-, P-, Cl-, K-, Na-, Mg-, Ca- und Fe-Bilanzen werden zum Mineralstoffwechsel gerechnet. Bei einem vollständigen Bilanzversuch werden außer der N-Bilanz auch diejenige von C, H und O bestimmt, was ermöglicht, auch die Änderungen der Fett- und Glykogenbestände des Körpers zu berechnen. Folgendes Schema (I) gibt die Aufstellung einer Bilanzrechnung wieder.

	N	C	H	O	S	P	Eiweiß	Fett	Kohleh.	Wasser	Asche
Einkommen:											
Kost, Getränk	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Sauerstoff				—							
Ausgaben:											
Kot	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Schweiß, Milch, Schleim usw.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Harn	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Kohlensäure		—		—							
Wasserdampf				—					—		
Bilanz	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	umgerechnet in						—	—	—	—	

Bilanzrechnung nach Körpersubstanzen und nach Energiewerten. Wie schon erwähnt, gibt sich der Totalumsatz im Körper durch die Stoffabgabe desselben zu erkennen. Die eben angeführte Bilanzrechnung umfaßt sämtliche Ausgaben des Körpers. Bei der Aufstellung derselben kommt nur die elementare Zusammensetzung, nicht aber die chemische Konstitution der eingehenden Substanzen in Betracht. Bei der Berechnung des Umsatzes kann man offenbar nicht Stoffe wie die Nahrungsreste im Kot mitrechnen, die die Umsetzungen in den Geweben nicht mitgemacht haben. Diese Stoffe sollen als Abfall direkt von der Zufuhr abgerechnet werden. Von den übrigen abgegebenen Stoffen sind einige, wie z. B. die Bestandteile der Milch, derselben chemischen Konstitution wie die Körpersubstanzen. Andere dagegen, wie die Kohlensäure, Wasser, Harnstoff, Harnsäure usw. sind typische Zerfallsprodukte, Endprodukte der oxydativen Spaltungen in den Geweben. Die Menge dieser Produkte gibt den Umfang der in den betreffenden Zeitabschnitt fallenden Oxydationsprozesse an. Wir können uns dieselben Endprodukte, von dem aufgenommenen Sauerstoff befreit, in Körpersubstanzen umwandelt vorstellen, zwar nicht in den tatsächlichen Körpersubstanzen, aber in den oben angenommenen Typen derselben, eine Umwandlung, die sich zahlenmäßig leicht ausführen läßt. Das rekonstruierte Material stellt die Totalverbrennung im Körper für die betreffende Periode dar und zwar die einzelnen Komponenten desselben: die Eiweiß-, Fett- und Kohlehydratverbrennung. Mit Kenntnis der physiologischen Brennwerte jener Typsubstanzen können wir diejenige Wärme-

¹ KROGH, Skand. Arch. f. Physiol. 18. — Sitzungsber. d. Kaiserl. Akad. d. Wiss. Wien. Mathem.-naturw. Kl. 115, Abt. 3 (1906.)

menge berechnen, die wir erhalten würden, wenn wir das rekonstruierte Material wieder in die Endprodukte überführten. Jene Wärmemenge stellt den totalen Energieumsatz oder Energiewechsel des Körpers dar. Wenn keine anderen chemischen Prozesse als die oxydativen Spaltungen der Körpersubstanzen stattfinden, soll diese berechnete Wärmemenge mit derjenigen (inklusive äußerer Arbeit) übereinstimmen, die der Körper in einem Zeitabschnitt entsprechend der Ausscheidung der oxydativen Spaltungsprodukte abgegeben hat. — Diejenigen Stoffe, die in unverbranntem Zustande abgegeben werden, gehören auch dem Totalumsatz oder dem Gesamtstoffwechsel an, stellen aber einen einfachen Substanzverlust ohne Verbrennung dar. Zu diesem Posten sollten eigentlich die Reste der Verdauungssäfte und andere aus der Darmwand stammenden Kotsubstanzen gerechnet werden. Sie können aber praktisch nicht von den unverdauten Speiseresten getrennt werden und werden daher im Abfall eingerechnet¹.

Die oben angeführte Auseinandersetzung kann im folgenden Schema (II) zusammengefaßt werden.

	Eiweiß g	Fett g	Kohlehydrat g	Energie Kalorien
Zufuhr, brutto, Nahrung	(Eiw.) _{roh}	(Fett) _{roh}	(Kh.) _{roh}	*(Kal.) _{roh}
Abfall, Nahrungsreste im Kote	(Eiw.) _{Abf.}	(Fett) _{Abf.}	(Kh.) _{Abf.}	*(Kal.) _{Abf.}
Zufuhr, netto	(Eiw.) _{rein}	(Fett) _{rein}	(Kh.) _{rein}	(Kal.) _{rein}
Umsatz {	(Eiw.) _{verbr.}	(Fett) _{verbr.}	(Kh.) _{verbr.}	(Kal.) _{Energieumsatz}
Umsatz {	(Eiw.) _{verl.}	(Fett) _{verl.}	(Kh.) _{verl.}	*(Kal.) _{verl.}
Bilanz des Körpermaterials	(Eiw.) _{Bil.}	(Fett) _{Bil.}	(Kh.) _{Bil.}	*(Kal.) _{Bil.}

Es muß ausdrücklich hervorgehoben werden, daß die mit * versehenen Posten nicht kalorimetrisch bestimmbare Brennwerte, sondern berechnete „physiologische Brennwerte“ bezeichnen. Wenn man die tatsächlichen Verbrennungswerte und die beobachtete Wärmeabgabe (inklusive äußere Arbeit) zugrunde legt, erhält die Bilanzrechnung über die Energievorräte des Körpers folgendes Aussehen (Schema III):

Zufuhr, brutto	(Kal.) _{Kost}
Verlust	(Kal.) _{Kot} + (Kal.) _{Harn} + (Kal.) _{Verl.}
Zufuhr, netto	(Kal.) _{netto}
Wärme + äußere Arbeit	(Kal.)
Bilanz des Energievorrates	(Kal.) _{Bil.}

Der einzige Posten, der in den beiden Schemata II und III den gleichen Wert hat, ist der mit (Kal.) bezeichnete: Energieumsatz (Schema II) = Wärme + äußere Arbeit (Schema III). Gegen die Schemata I und III ist nichts einzuwenden. Im Schema II wird ein Posten im Umsatz vermißt: Aufbau vom Körpermaterial. Es wird ohne weiteres angenommen, daß das Körpermaterial durch eine Ersparung von dem zugeführten Eiweiß, Fett und Kohlehydraten entstanden ist, was tatsächlich nicht der Fall ist. Das betreffende Schema soll aber nicht den Verlauf der Prozesse im Körper, sondern nur das Endresultat derselben darstellen. Es ist also nicht als ein chemisches Reaktionsschema zu betrachten. Mit den angenommenen Typsubstanzen, die für die Zufuhr

¹ J. E. JOHANSSON, ABDERHALDENS Handb. d. biol. Arbeitsmethoden Abt. IV, T. 9, S. 331.

und für das Körpermaterial gemeinsam sind, braucht man in den meisten Fällen nicht mit dem Aufbau des Körpermaterials zu rechnen. Von denjenigen Prozessen, die dem Aufbau des Körpermaterials tatsächlich zugrunde liegen, können wir zur Zeit nur sagen, daß sie mit den Verbrennungsprozessen gekoppelt sind.

Methodik des Stoffwechsels. Die für die angeführten Berechnungen notwendigen Daten gewährt die Methodik des Stoffwechsels. Ein vollständiger Bilanzversuch erfordert quantitative Bestimmung nebst Elementaranalyse von den aufgenommenen Speisen und dem entleerten Harn und Kot, weiter quantitative Bestimmung des respiratorischen Gaswechsels einschließlich Sauerstoffverbrauch, Kohlensäure- und Wasserabgabe, nebst Hautausdünstung. In gewissen Fällen muß auch Schweiß, Milch usw. berücksichtigt werden. — Die rein chemischen Methoden sind in den vorhergehenden Kapiteln erwähnt worden. Für die Bestimmung des Gaswechsels kommen hauptsächlich folgende Typen von Respirationsapparaten in Betracht. Typus REGNAULT und REISET (1850): Das Versuchsindividuum befindet sich in einer geschlossenen Respirationskammer. Die Respirationsprodukte Kohlensäure und Wasserstoff werden absorbiert und evtl. dabei gemessen, während gleichzeitig der verbrauchte Sauerstoff ersetzt und direkt bestimmt wird. — Typus PETTENKOFER (1862): Die Respirationskammer ist in einer Ventilationsleitung eingeschaltet. Die Respirationsprodukte werden in der Ventilationsluft wiedergefunden. Der Sauerstoffverbrauch konnte anfangs nicht direkt gemessen werden. Die jetzigen Analysemethoden erlauben indessen die Änderung sowohl des Sauerstoff- wie diejenige des Kohlensäuregehalts in der Respirationskammer während einer Versuchsperiode zu bestimmen und daraus den Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureabgabe zu berechnen. — Typus GEPPERT-ZUNTZ (1887): Bestimmung des Lungengaswechsels allein. Die Luftwege des Versuchsindividuum werden in eine Ventilationsleitung eingeschaltet, in der man den Sauerstoff und die Kohlensäure bestimmt. — Zu einem vierten Typus kann man die von BENEDICT¹ (1909, 1912) und von KROGH² (1913, 1922) beschriebenen Methoden rechnen, den Lungengaswechsel nach dem Typus REGNAULT zu bestimmen, Methoden, welche besonders für klinische Zwecke geeignet sind. Es liegt auf der Hand, daß man bei denjenigen Methoden, bei denen die Luftwege direkt mit dem betreffenden Meßapparat verbunden werden, mit verhältnismäßig kurzen Versuchsperioden auskommt. — Die Ermittlung des Energieumsatzes im Körper setzt auch kalorimetrische Methoden voraus. Bei den Berechnungen jener Größe geht man von der Verbrennungswärme der betreffenden Stoffe aus, und die Zuverlässigkeit der Berechnung ist durch Vergleich mit der direkt bestimmten Wärmeabgabe des Körpers zu kontrollieren. Die Bestimmungen der Verbrennungswärme werden nach der Methode von BERTHELOT (1885) ausgeführt. Für die Nährstoffe und andere in Betracht kommenden organischen Substanzen sind die betreffenden Werte in physikalisch-chemischen Tabellen, z. B. in denjenigen von LANDOLT-BÖRNSTEIN zu finden. Bei Versuchen mit gewöhnlicher, gemischter Kost ist aber eine direkte Bestimmung notwendig. Wenn man von dem Brennwert der Speisen diejenige des entsprechenden Harns, Kots und evtl. Substanzverluste abzieht, erhält man den Brennwert der Nettozufuhr, die sich auf die betreffende Periode bezieht. — Die Bestimmung der Wärmeabgabe des Körpers gehört der Biokalorimetrie an, d. h. man mißt Wärmemengen, die sich auf Prozesse in lebenden Geweben beziehen. Für isolierte Organe, Bakterienkulturen usw.

¹ ABDERHALDENS Handb. d. biol. Arbeitsmethoden Abt. 4, T. 10, S. 440. ² A. KROGH, The respiratory exchange of animals and man. London 1916, p. 41. Wien. klin. Wochenschr. Jg. 35, S. 290 (1922).

kann ein DEWAR-Gefäß¹ als Kalorimeter dienen. Die entwickelte Wärmemenge bleibt im Kalorimeterinnern, dessen Temperatur steigt. Die Kalorimeter für Stoffwechselversuche, Respirationskalorimeter, sind so eingerichtet, daß die zu messende Wärmemenge, je nachdem sie abgegeben wird, den Kalorimeterraum verläßt. In dem RUBNERSchen Strahlungskalorimeter (1889) strahlt sie durch die Luft des umgebenden Mantelraums, deren Temperatur und also auch Volum mit diesem Wärmestrom wechselt. Im Absorptionskalorimeter nach ATWATER, ROSA und BENEDICT (1897, 1905) wird die betreffende Wärmemenge von Wasser aufgenommen, das in einem Rohrsystem strömt. Der Kalorimeterraum wird durch eine besondere Vorrichtung adiabatisch gehalten.

Die Entwicklung der Lehre vom Stoffwechsel. LAVOISIERS Lehre von der Verbrennung im Körper. Als die ersten bekannten Stoffwechseluntersuchungen kann man die Wägungen des SANCTORIUS bezeichnen, durch welche die Perspiratio insensibilis, die Stoffabgabe des Körpers durch Lungen und Haut, festgestellt wurde. Die Lehre von der Verbrennung im Körper stammt von LAVOISIER (1780). Von ihm wurde auch der Sauerstoffverbrauch, die ersten Zersetzungsprodukte des Körpers — Kohlensäure und Wasserdampf in der Ausatemungsluft —, die ersten Grundstoffe, C und H, im Körpermaterial und in der Nahrung erkannt. Er hat weiter den ersten Versuch angestellt, um die vom Körper abgegebene Wärmemenge mit derjenigen zu vergleichen, die aus verbranntem Material im Körper berechnet werden kann. Die Trennung der Nährstoffe und Körpersubstanzen in drei Klassen: das stickstoffhaltige Eiweiß und die stickstofffreien Fette und Kohlehydrate wurde u. a. von PROUT (1827) erwähnt. Die Zersetzung des Eiweißes in den Geweben und die Ausscheidung der stickstoffhaltigen Endprodukte mit dem Harn wurde von LIEBIG eingehend erörtert. Die ersten Bilanzversuche wurden von BIDDER und SCHMIDT (1852) ausgeführt. Die Methodik der Bilanzversuche und der Berechnung der einzelnen Komponenten des Stoffwechsels wurde aber von VOIT (1860 und folgende Jahre) ausgearbeitet.

VOITS Berechnung vom Stoffverbrauch. Die Berechnung wird folgendermaßen ausgeführt. Nehmen wir an, es werden im Harn [N] g Stickstoff und im Harn und Ausatemungsluft [C] g Kohlenstoff gefunden. Die verbrannte Eiweißmenge beträgt dann $6,25 \cdot [N]$ g und liefert $3,23 \cdot [N]$ g Kohlenstoff² in Harn und Ausatemungsluft. Nehmen wir weiter an, daß mit der Nahrung [Kh.] g Kohlehydrate mit $0,44 \cdot [Kh.]$ g Kohlenstoff zugeführt worden sind und daß die ganze Menge im Körper verbrennt. Der aus dem verbrannten Eiweiß und Kohlehydrat stammende Kohlenstoff wird von der Totalmenge [C] abgezogen. Der Rest stammt aus

$$1,31 \cdot \{[C] - 3,23 \cdot [N] - 0,44 \cdot [Kh]\} \text{ g}$$

verbranntem Fett. Es wird hierbei angenommen, daß das verbrannte Eiweiß 16% N und 52% C, Fett 76% C und Kohlehydrat 44% C enthält.

Die Einführung der energetischen Betrachtungsweise durch RUBNER. Die Isodynamie der Nährstoffe. Die RUBNERSchen Standardzahlen. Die berechneten Komponenten der Verbrennung waren sozusagen inkommensurabel. Aus der täglichen Erfahrung geht aber hervor, daß die verschiedenen Nahrungsstoffe einander vertreten können. Eine Aufgabe der ersten Bilanzversuche war, die Nahrungsäquivalente zu bestimmen. Es gelang RUBNER (1883), zu erweisen, daß bei einem Tier, das in einem Versuche hungert und also von eigenem Eiweiß und Fett lebt, in anderen Versuchen Fleisch oder Stärke bekommt, jene Nahrungsstoffe einander in ziemlich bestimmten Mengen im Umsatz vertreten. Statt den Umsatz in drei verschiedenen Komponenten auszudrücken, kann man denselben in einen Stoff, z. B. Fett, umrechnen oder, da die Verbrennungswärme des Fettes bekannt ist, in Kalorien. Die in dieser Weise bei den einzelnen Versuchen er-

¹ RUBNER, TIGERSTEDTS Handb. d. physiol. Method. 1, Abt. 3 (1911); A. V. HILL, Journ. of Physiol. 43, S. 261 (1911); O. MEYERHOF, PFLÜGERS Arch. 182, S. 232 (1920). ² VOIT rechnete mit $3,88$. Die Korrektur wurde erst von RUBNER, dann von PFLÜGER gemacht.

haltenen kalorischen Werte des Gesamtumsatzes stimmten im großen und ganzen überein, und die Vertretungswerte der einzelnen Nahrungsstoffe erwiesen sich isodynam, d. h. sie entwickelten dieselbe Wärmemenge bei der Verbrennung im Körper.

Zu dieser Zeit lagen mehrere Reihen Bestimmungen der Verbrennungswärme von den Nährstoffen und anderen organischen Substanzen, wie Harnstoff usw., vor (FRANKLAND 1866, STOHRMAN 1884). Bei Fetten und Kohlehydraten waren diese Bestimmungen für die Berechnungen über die Verbrennung im Körper direkt zu verwenden, da die Endprodukte im Körper und im Verbrennungskalorimeter die gleichen sind und dem HESSschen Gesetz (1840) gemäß, wie man jetzt sagt, die Energiedifferenz zwischen zwei gleichen Zuständen eines Systems die gleiche ist, unabhängig, auf welchem Wege es von dem einen in den anderen Zustand übergeführt wird. Für das Eiweiß war die Lage nicht so einfach, indem dasselbe im Körper als Endprodukt Harnstoff usw., bei Verbrennung im Kalorimeter aber atmosphärischen Stickstoff liefert. Es ist auch nicht zulässig, einfach von der Verbrennungswärme des Eiweißes diejenige der entsprechenden Harnstoffmenge abzuziehen, da unter den N-haltigen Endprodukten im Harn sich auch andere Substanzen als Harnstoff vorfinden. Man muß, wie RUBNER hervorhob, in der Weise verfahren, daß man zuerst mit der zu untersuchenden Substanz einige Tage ein Versuchsindividuum füttert und, nachdem Stickstoffgleichgewicht erreicht worden ist, den Harn aufsammelt und die Verbrennungswärme, $[\text{Kal.}]_{\text{Harn}}$, und N-Gehalt, $[\text{N}]_{\text{Harn}}$, der Trockensubstanz bestimmt. Bezeichnen wir die Verbrennungswärme und den N-Gehalt der betreffenden Eiweißsubstanz mit $[\text{Kal.}]_{\text{Eiw.}}$ resp. $[\text{N.}]_{\text{Eiw.}}$, so läßt sich der physiologische Brennwert des Eiweißes pro g N im Harn oder in der unzersetzten Substanz folgendermaßen berechnen:
$$\frac{[\text{Kal.}]_{\text{Eiw.}}}{[\text{N.}]_{\text{Eiw.}}} \cdot \frac{[\text{Kal.}]_{\text{Harn}}}{[\text{N.}]_{\text{Harn}}}$$

Bei seiner Berechnung zog RUBNER außerdem die N-Abgabe mit dem Kot in Betracht. Man geht aber bei der Berechnung der verbrannten Eiweißmenge nur von der N-Ausscheidung mit dem Harn aus, und bei der Berechnung der Nettozufuhr von Eiweiß wird der N-Verlust mit dem Kot speziell abgezogen.

Auf Grund seiner Überlegung schlug RUBNER (1885) vor, für die Berechnung der Gesamtverbrennung im menschlichen Körper bei Aufnahme gemischter Kost folgende Wärmewerte anzunehmen: Pro g Eiweiß 4,1 Kal., Fett 9,3 Kal., Kohlehydrat 4,1 Kal. — die später in der praktischen Nahrungslehre bekannten RUBNERSchen Standardzahlen.

Der berechnete Energieumsatz und die beobachtete Wärmeabgabe des Körpers. Schon LAVOISIER (1789) hatte versucht, die Wärmeabgabe des Körpers direkt zu bestimmen und dieselbe mit der berechneten Wärmeentwicklung im Körper zu vergleichen. Der Plan wurde nachher mehrmals aufgenommen, aber ohne Erfolg. Die Entwicklung der erforderlichen Methodik nahm hundert Jahre in Anspruch. Mittelst eines Strahlungskalorimeters war es RUBNER (1894) möglich, die Wärmeabgabe eines Hundes mit hinreichender Genauigkeit zu messen und gleichzeitig mit Anwendung der oben angeführten Zahlen die Gesamtverbrennung zu berechnen sowohl im Hunger als bei Fütterung verschiedener Art. Die beiden Werte wichen sehr wenig voneinander ab und zwar nach beiden Richtungen. Die größte Differenz in 8 Versuchen betrug 3%, die mittlere 1% der betreffenden Wärmemenge. — Oben wurde die Bilanzrechnung über den Stoff- und Energieumsatz im Körper schematisch dargestellt. Mit den in dem Schema II angewendeten Bezeichnungen läßt sich das Ergebnis des RUBNERSchen Versuches folgendermaßen ausdrücken:

$$4_{,1} \cdot [\text{Eiw.}]_{\text{Verbr.}} + 9_{,3} \cdot [\text{Fett}]_{\text{Verbr.}} + 4_{,1} \cdot [\text{Kh.}]_{\text{Verbr.}} = [\text{Kal.}]_{\text{Wärme}} + \text{Arb.}$$

Mit dem Einführen der RUBNERSCHEN Standardzahlen sind die einzelnen Posten in Schema II kommensurabel geworden. Man kann sie sämtlich in Energiewerten (Kalorien) rechnen und summieren, wonach die Zufuhr, Abfall, Verbrennung, Substanzverlust und die Bilanz des Körpermaterials sich in derselben Einheit ausdrücken läßt. — Nach dem Schema III soll

$$[\text{Kal.}]_{\text{netto}} - [\text{Kal.}]_{\text{wärme}} + \text{Arb.} = [\text{Kal.}]_{\text{Bil.}} \text{ oder}$$

$$[\text{Kal.}]_{\text{netto}} - [\text{Kal.}]_{\text{Bil.}} = [\text{Kal.}]_{\text{wärme}} + \text{Arb.}$$

sein. Die Zulässigkeit dieser Formel wurde in einer langen Versuchsreihe (an Menschen) von ATWATER und BENEDICT (1900) erwiesen. Der Brennwert der Nettozufuhr, $[\text{Kal.}]_{\text{netto}}$, wurde mittelst der kalorimetrischen Bombe bestimmt, die Energiebilanz des Körpers aus der N- und C-Bilanz — Gewinn oder Verlust an Eiweiß und Fett — berechnet und die Wärmeabgabe (inklusive äußerer Arbeit) mittelst eines Absorptionskalorimeters gemessen. Die Differenz zwischen der berechneten Wärmeentwicklung und der gemessenen Wärmeabgabe betrug in 17 Versuchen (11 Ruhe, 6 Arbeit), die sich über 45 Tage erstreckten, insgesamt + 0,3% der Summe der gemessenen Wärmemengen. Die größten Einzelabweichungen betragen + 4% und - 3%. Wenn man aus den Ergebnissen dieser Versuche nach dem obigen Schema II mit Anwendung der RUBNERSCHEN Standardzahlen die Totalverbrennung berechnet, bekommt man, wie TIGERSTEDT gezeigt hat, fast die gleichen Werte, die ATWATER und BENEDICT erhalten haben.

Die Tragweite der Berechnung des Energieumsatzes nach den Brennwerten der Nahrungstoffe. Mit dem Nachweis der Isodynamie der Nährstoffe war die energetische Betrachtungsweise in die Physiologie eingeführt. Die alten Erfahrungen, die man mit den Ausdrücken „animalische Wärme“ und „das Bewegungsvermögen der Tiere“ bezeichnete, hatten eine Erklärung erhalten — die „chemische Energie“ der Nährstoffe, die zuletzt aus den grünen Pflanzenteilen stammt. Zu jener Zeit wurde es wohl von niemand bezweifelt, daß der erste Hauptsatz der Thermodynamik auf die Vorgänge in den lebenden Wesen anwendbar ist. Aus dem Ergebnis der Versuchsreihen von RUBNER und von ATWATER und BENEDICT war also der Schluß zu ziehen, daß die Methodik, Rechnungsweise und vor allem die angewendeten Konstanten sich bewährt hatten. — Vom energetischen Gesichtspunkt aus stellt ein lebendes Wesen ein System dar, dem die notwendige Energie nur in Form chemischer Energie zugeführt werden kann — mit einer einzigen Ausnahme: die chlorophyllführenden Wesen. Wenn man das Geschehen in der lebenden Natur sich mit dem Bilde eines Energiestromes vergegenwärtigen will, so hat man den Mechanismus der Kohlensäure- und Wasserassimilation der Pflanzen als die Eingangspforte zu bezeichnen. Als Austrittspforte kommt außer derjenigen der Wärmeabgabe nur die Muskelmaschine der Tiere in Betracht, da Licht- und Elektrizitätsentwicklung in der organischen Welt belanglos ist. Bei den energetischen Betrachtungen über den Tierkörper im Verhältnis zu seiner Umgebung rechnet man den Körper mit der in einem gewissen Zeitabschnitt zugeführten Nahrung als einen Vorrat chemischer Energie. Innerhalb dieses Systems findet in jenem Zeitabschnitt ein gewisser Energieumsatz statt, den man aus historischen Gründen als „Verbrennung“ bezeichnet, und der sich einerseits durch Abgabe gewisser „Verbrennungsprodukte“, andererseits durch Abgabe von Wärme inklusive äußerer Arbeit zu erkennen gibt. Es handelt sich nur darum, diejenigen Verbrennungsprodukte und diejenige Wärmeabgabe zu bestimmen, die sich auf denselben Zeitabschnitt beziehen. — Es muß bemerkt werden, daß diese Betrachtungsweise nicht über das erste Gesetz der Thermodynamik hinausgeht und nichts über die Einzelprozesse in den Geweben des Körpers aussagt, die entschieden nicht als Verbrennungen bezeichnet werden können. Zwar hat man einmal die Wärmemaschine als Modell der Muskelmaschine aufgestellt, ist aber davon zurückgekommen,

und nunmehr dürfte man ohne Gefahr eines Mißverständnisses den eingebürgerten Ausdruck „Verbrennung im Körper“ beibehalten können. Bei den Zellprozessen wird chemische Energie direkt in verschiedene Arbeitsformen umgesetzt: osmotische Arbeit, Quellungsarbeit usw., und zwar immer mit einem Verlust in Form von Wärme. Die so entstandenen Potentiale — osmotischer Druck, Quellungsdruck, Oberflächenspannung usw. — gleichen sich schließlich aus, und die erwähnte physikochemische Arbeit geht in Wärme über — in den Muskeln in äußere Arbeit + Wärme. Die Arbeitsfähigkeit des Systems wird von demjenigen Teil der verbrauchten chemischen Energie bestimmt, der unter den günstigsten Verhältnissen in verschiedene Arbeitsformen überführt werden kann — die sog. freie Energie des Systems. Theoretisch ist die freie Energie von der Verbrennungswärme der betreffenden Substanz verschieden und man hat daher gegen die Anwendung der Brennwerte der Körpersubstanzen den Einwand gemacht, daß dieselbe den tatsächlichen Nutzeffekt der betreffenden Substanzen bei den Leistungen der Zelle nicht angeben. Es hat sich aber gezeigt, daß der angeführte Unterschied wenigstens betreffend Kohlehydrat und Fett belanglos ist¹.

Die indirekte Kalorimetrie. Wenn man von der Annahme ausgeht, daß in die Verbrennung im Körper drei Komponenten eingehen, so sind, um den Betrag jeder Komponente zu bestimmen, Observationen von drei von diesen Komponenten abhängigen Größen erforderlich. Es bieten sich vier Größen: Die N-Abgabe mit dem Harn, die beiden Komponenten des Gaswechsels, CO₂-Abgabe und O₂-Verbrauch, und die H₂O-Abgabe. Von diesen kommt aber die letzte kaum in Betracht, da dieselbe auch von anderen Prozessen als der Verbrennung im Körper abhängig ist. Bei den erwähnten Versuchen von RUBNER und von ATWATER und BENEDICT wurde nicht der O₂-Verbrauch bestimmt. Es war also bei der Berechnung der Bilanzen des Körpermaterials nur möglich, zwei Komponenten zu berücksichtigen. Man verzichtete auf die Glykogenbilanz. Die Kapazität des Glykogendepots im menschlichen Körper beträgt etwa 400 g. Bei einer täglichen Zufuhr von etwa 300 g Kohlehydrate darf man also den gleichen Glykogenbestand am Anfang und Ende eines Bilanzversuches annehmen. Ein Gewinn oder Verlust des Körpers an Kohlenstoff, der nicht auf Eiweiß bezogen werden konnte, wurde als Fett berechnet. Es liegt auf der Hand, daß diese Berechnung unter Umständen, vor allem bei Hungerversuchen, einen gewissen Fehler mit sich bringt. Im Fall eines Verlusts wird ein zu großer Energiebetrag „der Verbrennung“ gutgeschrieben. Führt man aber in die Methodik des Bilanzversuches die Bestimmung des O₂-Verbrauches ein, fällt dieser Fehler unter allen Umständen weg.

Die ersten vollständigen Bilanzversuche wurden von BENEDICT² (1907) mitgeteilt. Es wurden außer der Wärmeabgabe sämtliche Stoffbilanzen — Eiweiß, Fett, Glykogen, Wasser und Mineralstoffe — bestimmt. Die Differenz Wärmeentwicklung — Wärmeabgabe betrug in 14 Hungerversuchen (43 Tage) insgesamt + 0,7% und in 4 Versuchen mit Kost (10 Tage) + 1,1% der Wärmeabgabe. Die größten Differenzen waren + 4,3% und - 3,5%.

Wie oben angeführt wurde, ist man bei den Bilanzversuchen darauf angewiesen, mit drei angenommenen Typen von Körpersubstanzen zu rechnen. Die belanglosen Differenzen in den erwähnten Hungerversuchen erweisen, daß die angenommenen Brennwerte jener Typsubstanzen den Durchschnittswerten der in Betracht kommenden Körpersubstanzen ziemlich gut entsprechen. In einigen Fällen war es sogar möglich, aus den ausgeschiedenen Endprodukten (den aufgenommenen Sauerstoff abgerechnet) ein aus den drei Typsubstanzen

¹ OPPENHEIMER, Handb. d. Bioch. 2, S. 222 (1923). ² F. G. BENEDICT, The influence of inanition on metabolism. Carnegie Institution of Washington. Publication Nr. 77.

zusammengesetztes Körpermaterial restlos zu rekonstruieren. In den erwähnten Bilanzversuchen mit Zufuhr verschiedener Nahrung stellte es sich heraus, daß

$$[\text{Kal.}]_{\text{netto}} - [\text{Kal.}]_{\text{Bil.}} = [\text{Kal.}]_{\text{Wärme}} + A_{\text{rb.}}$$

ist. Man hat in diesem Ergebnis einen Beweis dafür gesehen, daß die zugeführte Nahrung anstatt der Körpersubstanzen zerfallen ist. Man hat sogar die Reihenfolge angegeben, in der die verschiedenen Nährstoffe sich an der oxydativen Spaltung beteiligen sollten. Ob die ausgeschiedenen Endprodukte des Stoffwechsels aus Körpermaterial oder direkt aus der Nahrung stammen, das zu entscheiden ist unmöglich. Die betreffenden Bilanzversuche haben nur das erwiesen, daß man bei Hunger und bei „gemischter Kost“ mit demselben „Typmaterial“ rechnen kann, d. h. daß bei Hunger das umgesetzte Eiweiß, Fett und Kohlehydrat sehr nahe die gleiche durchschnittliche Zusammensetzung hat wie bei gewöhnlichem Nahrungszustand. Daraus ergibt sich aber der aus versuchstechnischem Gesichtspunkt wichtige Schluß, daß es möglich ist, den Energieumsatz des Körpers aus den drei Größen O_2 -Verbrauch, CO_2 -Abgabe und N im Harn mit genügender Genauigkeit zu berechnen, und zwar ohne Rücksicht auf die übrigen Daten eines Bilanzversuches. Es wird nur vorausgesetzt, daß keine anderen Reaktionen während des Versuches stattfinden als die erwähnten oxydativen Spaltungen. Eine solche Berechnung, die als indirekte Kalorimetrie bezeichnet wird, wurde von ZUNTZ (1897) angewendet, um den Energieverbrauch des Hundes bei Muskelarbeit zu ermitteln. Die Berechnung wird mit Hilfe einiger im voraus hergeleiteten Koeffizienten ausgeführt, die sich auf die CO_2 -Abgabe und den O_2 -Verbrauch bei der Verbrennung der einzelnen Typsubstanzen beziehen. Beim Herleiten der betreffenden Koeffizienten für Eiweiß wird zunächst angenommen, daß die organische Substanz im Harn ausschließlich aus Eiweiß stammt, daß also das Fett und Kohlehydrat vollständig zu CO_2 und H_2O oxydiert werden, während von dem Eiweiß nur ein Teil, der N-freie Rest, der vollständigen Oxydation anheimfällt. Für das Eiweiß beginnt also das Herleiten der betreffenden Koeffizienten mit der Feststellung des N-freien Restes, was nach denselben Grundsätzen wie die Berechnung des „physiologischen Brennwertes“ ausgeführt wird.

Die Zusammensetzung der Typsubstanzen, Herleiten der Gaswechselkonstanten. Man hat für die Typsubstanzen verschiedene Zusammensetzung vorgeschlagen. A. LOEWY¹ (1911) geht von den folgenden Zahlen aus:

1 g Typsubstanz	enthält				liefert Kal.
	C	H	N	O	
Eiweiß	0,524	0,073	0,166	0,227 ²	5,63
Davon im Harn	0,096	0,027	0,166	0,144	1,16
N-freier Rest	0,428	0,045	—	0,083	4,47
Fett	0,765	0,120	—	0,115	9,46
Kohlehydrat	0,444	0,062	—	0,494	4,18

Bei der Berechnung des N-freien Restes die N-Ausscheidung durch den Darm mitzunehmen, hat keinen Sinn, da dieser Substanzverlust mit der Verbrennung im Körper nicht zusammenhängt, ebensowenig wie die Schleimabsonderung, Haarabfall usw.³ — Für eine Substanz, die von den Grundstoffen C, H, O bzw.

c, h, o g pro g Substanz enthält, berechnet sich in g die CO_2 -Abgabe = $\frac{11}{3} \cdot c$;

¹ A. LOEWY, OPPENHELMERS Handb. d. Bioch. 6, S. 272 (1923). ZUNTZ (1897) hat bei seinen Berechnungen fast die gleichen Zahlen benutzt. ² Dazu 0,01 S. ³ J. E. JOHANSSON, ABDERHALDENS Handb. d. biol. Arbeitsmeth. Abt. IV, Teil 9, S. 338, 348.

der O₂-Verbrauch = $\frac{8}{3} \cdot c + 8h - o$. Zur Umrechnung in l multipliziert man die gefundenen Werte mit bzw. 0,5086 und 0,6993.

Die Rechnung ergibt für die angenommenen Typsubstanzen:

	Pro g im Körper verbrannte Substanz				Resp.- Quot.
	CO ₂ -Abgabe		O ₂ -Verbrauch		
	g	l	g	l	
Für Eiw.	1,57	0,80	1,42	0,99	0,80
„ Fett	2,81	1,43	2,89	2,02	0,707
„ Kh.	1,630	0,829	1,185	0,829	1,0
			Pro g N im Harn		
„ Eiw.	9,42	4,79	8,54	5,97	

Sowohl in bezug auf die CO₂-Abgabe wie auf den O₂-Verbrauch bei der Verbrennung bieten die angenommenen Typsubstanzen augenfällige Unterschiede dar. Am deutlichsten treten dieselben in dem Volumenverhältnis $\frac{\text{CO}_2\text{-Abgabe}}{\text{O}_2\text{-Verbrauch}}$ hervor, das man nach PFLÜGER den respiratorischen Quotienten nennt.

Die kalorischen Koeffizienten. Wenn man für die verschiedenen Typsubstanzen die Verbrennungswärme Kal./g Substanz mit der CO₂-Abgabe bzw. dem O₂-Verbrauch/g-Substanz oder umgekehrt dividiert, erhält man im ersten Falle den kalorischen Wert von 1 g oder 1 l CO₂-Abgabe bzw. O₂-Verbrauch, im zweiten die gleichwertigen CO₂- und O₂-Mengen des Gaswechsels.

	Kal./g CO ₂	Kal./g O ₂	Kal./l CO ₂	Kal./l O ₂	g/100 Kal. CO ₂	g/100 Kal. O ₂
Eiw.	2,85	3,14	5,60	4,49	35,1	31,8
Fett	3,37	3,28	6,63	4,69	29,7	30,5
Kh.	2,57	3,53	5,04	5,04	39,0	28,3

Wie schon erwähnt, ist die Wahl der Typsubstanzen bis zu einem gewissen Grade willkürlich. Demzufolge bieten die von verschiedenen Autoren angewendeten kalorischen Koeffizienten nicht unbedeutende Schwankungen dar. Die folgende Tabelle enthält die von BENEDICT¹ angewendeten Zahlen:

	Pro g im Körper verbrannte Substanz		Kal.	Resp.- Quot.	Kal./l CO ₂	Kal./l O ₂
	g CO ₂	g O ₂				
Eiw.	1,520	1,367	4,40	0,809	5,69	4,60
Fett	2,790	2,844	9,54	0,713	6,72	4,79
Kh.	1,629	1,185	4,20	1,0	5,06	5,06

Die Kohlehydrate enthalten immer H und O in demselben Verhältnis wie das Wasser. Nach der Verbrennung derselben findet sich also der verbrauchte Sauerstoff ausschließlich in der gebildeten Kohlensäure wieder. Dem Volumen nach sind daher CO₂-Abgabe und O₂-Verbrauch bei Kohlehydratverbrennung gleich, d. h. der respiratorische Quotient ist 1. Je ärmer an O die verbrannte Substanz ist, desto niedriger fällt der entsprechende respiratorische Quotient aus. Unter den angenommenen Typsubstanzen hat das Fett den niedrigsten respiratorischen Quotienten, nämlich 0,707. Es leuchtet ein, daß bei der Verbrennung im Körper der respiratorische Quotient zwischen 0,7 und 1,0 liegen muß und daß man aus den Schwankungen desselben die wechselnde Beteiligung von Fett und Kohlehydraten an der Verbrennung schätzen kann, eine Tatsache, auf die schon REGNAULT und REISET

¹ ABDERHALDENS Handb. d. bioch. Arbeitsmeth. Abt. 4, S. 415 (1924).

(1850) aufmerksam machten. Es ist offenbar möglich, aus der CO_2 -Abgabe oder dem O_2 -Verbrauch allein die Größe der Verbrennung zu schätzen. Man muß aber bemerken, daß die beiden Größen keinen konstanten kalorischen Wert haben. Derselbe schwankt nämlich mit der Beteiligung der verschiedenen Typsubstanzen an der Verbrennung. Am besten geht dies hervor, wenn man die CO_2 -Abgabe bzw. den O_2 -Verbrauch pro 100 Kal., d. h. die gleichwertigen CO_2 - und O_2 -Mengen des Gaswechsels für die einzelnen Typsubstanzen zusammenstellt. Setzen wir die betreffenden CO_2 - und O_2 -Mengen für Fettverbrennung zu 100, so erhalten wir:

	bei Verbrennung von		
	Eiw.	Fett	Kh.
CO_2 -Abgabe	118	100	132
O_2 -Verbrauch	104	100	93

Wie aus der obigen Tabelle hervorgeht, kann der respiratorische Gaswechsel, vor allem die CO_2 -Abgabe, bei unveränderter Wärmeentwicklung beträchtliche Schwankungen darbieten, wenn bei der Beteiligung an dem Umsatz sich die beiden Nahrungsstoffe Fett und Kohlehydrat gegenseitig verschieben. ZUNTZ schlug daher vor, bei der Berechnung der Wärmeentwicklung dem O_2 -Verbrauch einen verschiedenen kalorischen Wert je nach dem respiratorischen Quotienten nach vorheriger Abrechnung des Eiweißumsatzes zu erteilen, *non-protein R.-Q.*

Ehe man die heutigen bequemen Methoden der O_2 -Bestimmung hatte, war man meistens allein auf die Bestimmung der CO_2 -Abgabe angewiesen. Man darf aber nicht, wie es manchmal geschieht, die Ergebnisse dieser Untersuchungen als heute wertlos betrachten, vorausgesetzt, daß sie „unter Standardverhältnissen“ ausgeführt worden sind. Wenn die Versuchsperson während der ganzen Versuchszeit ihre gewöhnliche, gemischte Kost bekommt, bei welcher die tägliche Menge der verschiedenen Nahrungsstoffe nur geringe Schwankungen darbietet, so bleibt der kalorische Wert der CO_2 -Abgabe tatsächlich unverändert. Unter solchen Verhältnissen kann man den Umsatz ebensowohl in cm^3 CO_2 -Abgabe als cm^3 O_2 -Verbrauch oder Kal./Stunde ausdrücken. In vielen Fällen handelt es sich nicht darum, den absoluten Betrag des Umsatzes, sondern die unter dem Einfluß eines bestimmten Faktors stattgefundene Änderung desselben zu bestimmen, und es ist für die Auseinandersetzung des Vorganges gleichgültig, in welchen Einheiten der Umsatz angegeben worden ist. In anderen Fällen, z. B., wenn es gilt, den zeitlichen Verlauf eines Prozesses festzustellen, der mit vermehrter CO_2 -Abgabe verbunden ist, ist natürlich die CO_2 -Abgabe der empfindlichste Indikator.

Die Formel der indirekten Kalorimetrie. Es liegt auf der Hand, daß der Zusammenhang zwischen der Verbrennung, UKal./Min., Gramm-Kalorien¹, einerseits und der CO_2 -Abgabe, $[\text{CO}_2]$ $\text{cm}^3/\text{Min.}$, dem O_2 -Verbrauch, $[\text{O}_2]$ $\text{cm}^3/\text{Min.}$ und der N-Ausscheidung mit Harn, $[\text{N}]$ mg/Min., andererseits sich folgendermaßen ausdrücken läßt:

$$U = d [\text{O}_2] + e [\text{CO}_2] + f [\text{N}].$$

Wie JOHANSSON² (1910) gezeigt hat, kann man in folgender Weise die Werte der Koeffizienten d , e , f berechnen: a , b , c bezeichnen die oben angeführten kalorischen Werte, Kal./l O_2 und q_1 , q_2 , 1 die respiratorischen Quotienten der drei Typsubstanzen Eiw., Fett, Kh. Mit k wird der O_2 -Verbrauch pro mg Harnstickstoff, $\text{cm}^3 \text{O}_2/\text{mg N}$, bezeichnet. Man bestimmt den O_2 -Verbrauch, $[\text{O}_2]$ $\text{cm}^3/\text{Min.}$, die CO_2 -Abgabe $[\text{CO}_2]$ $\text{cm}^3/\text{Min.}$ und die N-Aus-

¹ Bisher wurde in l, g und kg-Kalorien gerechnet. Hier rechnet man bequemer in cm^3 , mg und g-Kalorien. ² ABDERHALDENS Handb. d. biol. Arbeitsmeth. Abt. 4, S. 361 (1924).

scheidung mit dem Harn, [N] mg/Min. Von [O₂] stammt x₁, x₂, x₃ aus bzw. Eiw., Fett und Kh.
Also

$$[\text{O}_2] = x_1 + x_2 + x_3 \dots \dots \dots (1)$$

$$[\text{CO}_2] = q_1 x_1 + q_2 x_2 + q_3 x_3 \dots \dots \dots (2)$$

$$U = a x_1 + b x_2 + c x_3 \dots \dots \dots (3)$$

x₁ = k [N]; x₂ und x₃ lassen sich mittelst Gleich. (1) und (2) in [O₂] und [CO₂] ausdrücken, wonach die erhaltenen Werte in Gleich. (3) eingesetzt werden. Es stellt sich heraus, daß

$$d = \frac{b - c q_2}{1 - q_2}; e = \frac{c - b}{1 - q_2}; f = a k - \frac{1 - q_1}{1 - q_2} b k - \frac{q_1 - q_2}{1 - q_2} c k \text{ ist.}$$

Die Werte von a, b, c, q₁, q₂ und k sind in den obigen Tabellen enthalten.

Die Koeffizienten d, e, f erhalten verschiedene numerische Werte je nach den angenommenen Typsubstanzen. Mit der von ZUNTZ bzw. von BENEDICT angenommenen Zusammensetzung und Brennwerten dieser Substanzen erhält man:

$$U = 3,82 [\text{O}_2] + 1,23 [\text{CO}_2] - 1,85 [\text{N}]$$

$$\text{bzw. } U = 4,11 [\text{O}_2] + 0,94 [\text{CO}_2] - 0,63 [\text{N}].$$

Nach der obigen Formel läßt sich der Energieumsatz direkt berechnen, ohne vorherige Ermittlung des „eiweißfreien R.-Q.“ (non-protein R.-Q.). Man sieht auch sofort ein, welche Rolle die Wahl der „Typsubstanzen“ spielt. Die Koeffizienten d und e sind nur von der Verbrennungswärme und Zusammensetzung der Typsubstanzen Fett und Kohlehydrat abhängig. Der Koeffizient f hängt außerdem von der dritten Typsubstanz — Eiweiß — ab. Die Ausscheidung von Harnstickstoff N mg/Min. beträgt höchstens 4% bzw. 5% von dem gleichzeitigen O₂-Verbrauch und der CO₂-Abgabe cm³/Min. Die Zuverlässigkeit der indirekten Kalorimetrie hängt also in erster Linie von der Wahl der Typsubstanzen Fett und Kohlehydrat ab. — Der respiratorische Gaswechsel steht in einem sehr nahen Zusammenhang mit den Prozessen in den Geweben. Eine Steigerung der oxydativen Spaltungen gibt sich sofort durch einen vermehrten Gaswechsel zu erkennen. Es ist nur zu bemerken, daß eine gesteigerte Lungenventilation einen Teil der im Körperinnern befindlichen CO₂-Menge entfernt, was eine vorübergehende Steigerung der Verbrennung vortäuschen kann. Die Ausscheidung des Harnstickstoffs ist immer etwas verspätet im Verhältnis zu der Abspaltung desselben. Nach dem oben Gesagten ist diese zeitliche Verschiebung für die indirekte Kalorimetrie ziemlich belanglos. Technisch ist die Bestimmung des Gaswechsels viel einfacher als die Bestimmung der Wärmeabgabe. Der großen Wärmekapazität des Körpers wegen bleibt bei einer Steigerung der Körpertemperatur die Wärmeabgabe hinter der Wärmebildung zurück. In Anbetracht der Schwierigkeiten, einen Durchschnittswert¹ der Körpertemperatur zu bestimmen, läßt sich diese zurückgebliebene Wärmemenge nur schätzen. Die direkte Kalorimetrie eignet sich demnach nicht für kurz dauernde Versuche. Ihre Hauptaufgabe bleibt, die für die indirekte Kalorimetrie notwendigen Koeffizienten zu kontrollieren. — In diesem Zusammenhang muß auch eine andere indirekte Methode, die Verbrennung im Körper zu messen, erwähnt werden — die Bestimmung des Energiewertes der Nahrung bei frei gewählter Kost. Beim Nahrungsgleichgewicht, d. h. im gewöhnlichen Leben, ist offenbar [Kal.]_{netto} = [Kal.]_{wärme} + Arb. Die Methode erfordert ziemlich lange Beobachtungsperioden, etwa 14 Tage, nicht aber die komplizierte Apparatur der anderen Methode und hat den größten Teil des statistischen Materials geliefert, auf das die praktische Nahrungslehre sich gründet.

Bei der obigen Berechnung des Energieumsatzes wird vorausgesetzt, daß außer den N-haltigen Endprodukten keine unvollständig oxydierten Stoffwechselprodukte im Harn vorkommen. Man kann sich auch fragen, ob die indirekte Kalorimetrie in der obigen Form ohne weiteres auf Fälle wie Fettbildung aus Kohlehydraten und umgekehrt, Fett- und Kohlehydratbildung aus Eiweiß

¹ BENEDICT, MILES und JOHNSON, Proc. of the nat. acad. of sciences 5, S. 218 (1919).

anwendbar ist. Wie schon angeführt, müssen wir einen stetigen Aufbau von den drei Körpersubstanzen annehmen, und zwar aus „intermediären Produkten“, die zum Teil für alle drei gemeinsam sind. Gleichzeitig mit dem Aufbau, aber von anderen Faktoren abhängig, findet ein Zerfall des Körpermaterials in die gleichen intermediären Produkte statt. Dank jener gemeinsamen Bausteine können die drei Substanzgruppen bis zu einem gewissen Grad einander sowohl im Körpermaterial als in der Nahrung vertreten. Die Reaktionen, welche in der Richtung des Aufbaus verlaufen, sind mit oxydativen Spaltungen der „intermediären Produkte“ gekoppelt, deren Endprodukte wir messen können. Die einzelnen Prozesse des Aufbaus, des Zerfalls und der oxydativen Spaltung entgehen unserer Beobachtung, sofern wir nicht die isolierten Organe untersuchen. Nur das Endresultat ist uns zugänglich. Aus den Endprodukten rekonstruieren wir das aus den drei Typsubstanzen zusammengesetzte Körper- oder Nahrungsmaterial und bezeichnen den ganzen Vorgang als „Verbrennung“. Ob dabei eine Substanz, sagen wir ein Kohlehydrat, zuerst über Intermediärprodukte in Fett umgewandelt wird, um danach zu zerfallen und zu verbrennen, oder direkt dieser Verbrennung anheimfällt, ist, was das Endresultat betrifft, einerlei. Der Aufbau und der Zerfall sind aber nicht von den gleichen Faktoren abhängig. Es ist also möglich, daß der Bestand einer der Typsubstanzen, z. B. Fett, steigt, während derjenige einer anderen sinkt — der „Bestand“ schließt Körpermaterial und zugeführte Nahrung ein. Da die drei Typsubstanzen verschiedenen Gehalts an C, H, O sind, bedeutet jene Verschiebung eine Abgabe oder Aufnahme von CO_2 , H_2O oder O_2 , die nicht als Verbrennung bezeichnet werden kann. Eine solche Verschiebung, welche offenbar den respiratorischen Quotienten außerhalb der angegebenen Grenzen 0,7—1,0 bringen muß, ist bei der Berechnung nicht vorausgesetzt, kann aber berücksichtigt werden.

Nehmen wir 'den Fall an' $\frac{[\text{CO}_2]}{[\text{O}_2]} > 1$. Die Zusammensetzung des Fettes wird mit c_{11} , h_{11} , o_{11} bezeichnet, diejenige des Kohlehydrates mit c_{111} , h_{111} , o_{111} . Um 1 g Fett zu erhalten, reichen im günstigsten Fall $\frac{c_{11}}{c_{111}}$ g Kohlehydrat aus. Für jedes g Fett, das in dieser Weise gebildet wird, entsteht ein O-Überschuß $8h_{11} - o_{11}$, der eine Verbrennung von $\frac{1}{c_{111}} \cdot \frac{3}{8} (8h_{11} - o_{11})$ g Kohlehydrat ermöglicht ohne Sauerstoffaufnahme aus der Atmosphäre. Im gesamten wird also mindestens $\frac{1}{c_{111}} \{c_{11} + 3h_{11} - \frac{3}{8} o_{11}\}$ g Kohlehydrat pro g Fett verbraucht oder mit den oben angeführten Zahlen: Für jedes g neugebildetes Fett wird immer 1,16 g oder 0,59 l CO_2 abgespaltet und mindestens 2,44 g Kohlehydrate verbrennt, also mindestens eine Wärmemenge von $2,44 \cdot 4,18 - 9,46 = 0,72$ Kal. frei gemacht. Der Prozeß verläuft also immer exothermisch und zwar wird für jeden l „abgespaltete CO_2 “ mindestens $\frac{0,72}{0,59} = 1,22$ Kal. im Körper entwickelt.

In analoger Weise kann der Fall $\frac{[\text{CO}_2]}{[\text{O}_2]} < 1$ unter der Annahme einer Kohlehydratbildung aus Fett behandelt werden. Mit den oben angewendeten Bezeichnungen — die Verbrennungswerte von Fett und Kohlehydrate werden mit u_{11} bzw. u_{111} bezeichnet — und den in den obigen Tabellen angeführten Zahlwerten wird für jedes g neugebildetes Kohlehydrat mindestens $\frac{c_{111}}{c_{11}} = 0,58$ g Fett verbraucht. $o_{111} - \frac{c_{111}}{c_{11}} o_{11} + 8 \left\{ \frac{c_{111}}{c_{11}} h_{11} - h_{111} \right\} = 0,49$ g oder 0,34 l O_2 aus der Atmosphäre aufgenommen und $\frac{c_{111}}{c_{11}} u_{11} - u_{111} = 1,31$ Kal. entwickelt, was etwa 24% von der Verbrennungswärme des in Kohlehydrat umgewandelten Fettes entspricht.

In beiden Fällen ist der günstigste — mit dem geringsten Energieaufwand verbundene — Reaktionsverlauf angenommen. Einen ungünstigeren Verlauf an-

zunehmen ist damit gleichwertig, eine größere Kohlehydrat- bzw. Fettverbrennung in die Rechnung einzuführen, und setzt keine Änderung beim Herleiten der obigen Formel der indirekten Kalorimetrie voraus. Man hat also nur die extra CO_2 -Abspaltung bei der Fettbildung aus Kohlehydrat, die extra O_2 -Aufnahme bei dem umgekehrten Prozeß nebst der entsprechenden Wärmeentwicklung zu berücksichtigen. Man kann sich leicht überzeugen, daß die Formel in den beiden Fällen gültig bleibt. — Die Prozesse sind beide exothermisch und sind also nicht ineinander umkehrbar.

Ein respiratorischer Quotient, größer als 1, wurde von HANRIOT (1892), MAGNUS-LEVY (1892), BLEIBTREU (1894) erwähnt, ist später mehrmals nach reichlicher Kohlehydratzufuhr beobachtet worden und wird immer als eine Fettbildung aus Kohlehydraten gedeutet, für die man verschiedene Reaktionsschemata vorgeschlagen hat. Die Kohlehydratbildung aus Fett ist niemals sicher beobachtet worden, spielt aber in den betreffenden Auseinandersetzungen eine wichtige Rolle.

Der Fall $\frac{[\text{CO}_2]}{[\text{O}_2]} < 0,71$ kommt im Diabetes vor und hängt mit einer Zuckerbildung aus Eiweiß, nach einigen auch aus Fett zusammen. Die indirekte Kalorimetrie läßt sich auch für solche Fälle anwenden. Man hat aber außer $[\text{O}_2]$, $[\text{CO}_2]$ und $[\text{N}]$ auch anderen Größen Rechnung zu tragen, vor allem der aus Eiweiß stammenden Zuckermenge im Harn. Meistens sind die Fälle mit Azidosis kompliziert, was eine Änderung des „N-freien Restes“ und eine Ausscheidung von Azetonkörpern bewirkt.

Es mag noch einmal daran erinnert werden, daß die indirekte Kalorimetrie sich immer auf gewisse Annahmen gründet: die Zusammensetzung und Brennwerte der Typsubstanzen. Weiter, die Berechnung gibt zwar die Energieänderung des betreffenden Systems (Körper + zugeführte Nahrung) an, es wäre aber denkbar, daß nicht die ganze umgesetzte Energiemenge nach außen abgegeben wird, was natürlich eine Nichtübereinstimmung der direkten und der indirekten Kalorimetrie verursachen muß. In einem bebrüteten Ei wird totes Nahrungsmaterial in Strukturelemente lebender Zellen umgewandelt. Es wäre möglich, daß hierbei Energie magaziniert wird. Eine interessante Untersuchung von BOHR und HASSELBALCH „Über die Wärmeproduktion und Stoffwechsel des Embryos“ (1903) erwies indessen eine vollständige Übereinstimmung zwischen der direkten und indirekten Kalorimetrie. Es liegt also kein Grund vor, vom energetischen Gesichtspunkt zwischen der strukturell angeordneten organischen Substanz und dem strukturlosen Material derselben chemischen Zusammensetzung zu unterscheiden.

II. Die Abhängigkeit des Stoffwechsels von verschiedenen Variablen.

Die Rolle des Sauerstoffs bei den Umsetzungen in den Geweben. Schon LAVOISIER (1789) hat die Beobachtung gemacht, daß der Sauerstoffverbrauch bei Muskelarbeit, Verdauung und sinkender Temperatur der Umgebung zunimmt. Als Erklärung nahm er bei den genannten Vorgängen eine vermehrte Zufuhr von Sauerstoff an, die die Verbrennung im Körper steigerte. Die Lehre vom Sauerstoff als Regulator des Umsatzes wurde allmählich verlassen. Aus Arbeiten von HERMANN (1867), VOIT (1870), PFLÜGER (1872, 1875) ging hervor, daß der Stoffzerfall im Körper der primäre Vorgang ist, dem sich der Sauerstoffverbrauch anschließt. Sehr deutlich ist die Rolle des Sauerstoffs in den Muskeln durch die Arbeiten von HILL und MEYERHOF klargelegt worden. Mit der Sauerstoffaufnahme hängt die Restitution nach dem Zerfall zu-

sammen. Bei zunehmender Tätigkeit der Körperorgane steigt der Stoffzerfall und der „Sauerstoffbedarf“ des Körpers.

Ruhe und Tätigkeit der Organe. Man kann bei gewissen Organen wie Muskeln, Drüsen, Nerven, die Zustände Ruhe und Tätigkeit unterscheiden. Vom chemischen Gesichtspunkt aus handelt es sich nur um einen graduellen Unterschied. Im ruhenden, ausgeschnittenen Froschmuskel konnte BLIX¹ (1901) eine Wärmeentwicklung, also Zerfallsprozesse, nachweisen und HILL und MEYERHOF fanden im ruhenden Muskel die gleichen Zerfalls- und Restitutionsprozesse wie im tetanierten. Vom chemischen Gesichtspunkt aus ist die Muskelzuckung als eine vorübergehende Steigerung des stetigen „Muskelprozesses“ zu betrachten. Der Stoffwechsel des Körpers ist auf solche Prozesse der einzelnen Zellen zu beziehen. Schematisch hat man von dem Stoffwechsel der Ruhe den Tätigkeitsstoffwechsel gesondert, der einer gewissen „Leistung“ entspricht (Leistungszuwachs). Gewisse Organe wie Herz, Atemmuskeln, Nieren, Leber usw. sind immerwährend „tätig“. Einen tatsächlichen „Ruheumsatz“ des Körpers gibt es also nicht. Was man mit den oben beschriebenen Methoden bestimmt, ist die Wärmeentwicklung, bzw. O₂-Verbrauch, CO₂-Abgabe und N-Ausscheidung des Körpers, entsprechend einem gewissen Tätigkeitsgrad. Wäre die jeweilige Tätigkeit der genannten Organe einigermaßen bekannt, so würde man durch Abziehen des entsprechenden Anteils von dem Gesamtumsatz den „Ruheumsatz“ berechnen können. Von dem „Standardumsatz“ (siehe unten) ausgehend hat KROGH (1916) den „wirklichen Grundumsatz“ zu 75% von jenem geschätzt. Nach LILJESTRAND² (1917) beträgt die Atmungsarbeit 1–3% vom Standardumsatz. Man hatte vorher 10–15% angenommen. — Die Tätigkeit des Körpers ist vor allem von der Muskelarbeit und der Nahrungsaufnahme abhängig. Um überhaupt quantitative Beziehungen des Umsatzes aufstellen zu können, muß man also die unberechenbaren Schwankungen jener Faktoren ausschließen können. In Beobachtungsperioden hinreichender Länge — mindestens 24 Stunden — bleibt der durchschnittliche Tätigkeitsgrad ziemlich gleich. Im Hunger und im Schlaf ist wenigstens der eine der betreffenden Faktoren ausgeschlossen.

Der Standardumsatz. Als man die Abhängigkeit des Stoffwechsels von verschiedenen Faktoren eingehender zu untersuchen anfang, und vor allem nachdem man die klinische Bedeutung eines pathologisch gesteigerten oder erniedrigten Umsatzes eingesehen hatte, trat der Bedarf von Standardbestimmungen deutlich hervor. Der Hungerstoffwechsel bietet manches von Interesse, eignet sich aber nicht als Standard. MAGNUS-LEVY (1893) hob hervor, daß spätestens in 12–14 Stunden der Einfluß einer Speiseaufnahme abklingt und der Gaswechsel den „Nüchternwert“ erreicht. Die störenden Schwankungen der Muskeltätigkeit lassen sich, wie LOEWY (1890) zeigte, beim ruhigen Liegen auf einem Sofa vermeiden, noch sicherer bei „vorsätzlicher Muskelruhe“ (JOHANSSON 1896, 1898), d. h. wenn man sich darauf einstellt, möglichst schlaff und unbeweglich zu liegen. Bei Tierversuchen erreicht man dasselbe in noch höherem Grade mittelst Kurare oder anderer Narkotika (TANGL 1911, KROGH 1914). Mittelst einer von BENEDICT angegebenen Vorrichtung (1911) kann man die Bewegungen des Versuchsindividuum kontrollieren. — MAGNUS-LEVY (1906) bezeichnet den Stoffwechsel unter jenen Verhältnissen als „Grundumsatz“, LOEWY (1911) als „Erhaltungsumsatz“, KROGH (1916) hebt hervor, daß man mit diesen Bestimmungen nicht den „Minimalbedarf“ des Körpers festzustellen beabsichtigt und schlägt die mehr adäquate Bezeichnung Standardumsatz vor. Ist bei der Bestimmung des Umsatzes die unberechenbare Einwirkung von Nahrungszufuhr und unbeabsichtigten Muskelbewegungen möglichst ausgeschlossen worden,

¹ M. BLIX, Skand. Arch. f. Physiol. 12 (1901). ² G. LILJESTRAND, Skand. Arch. f. Physiol. 35 (1917).

so sagt man, daß die Bestimmung unter Standardverhältnissen ausgeführt worden ist. Bei der Bestimmung des Standardumsatzes, der z. B. beim Vergleich verschiedener Individuen in Betracht kommt, muß auch die Körperlage berücksichtigt werden. Übergang von liegender zu sitzender Stellung erhöht den Umsatz um etwa 7% (JOHANSSON 1898). In manchen Fällen, z. B. bei Arbeitsversuchen geht man nicht von dem Standardumsatz aus, sondern von einem Grundumsatz, dessen Voraussetzungen in jedem Falle genau angegeben werden, und bestimmt den Leistungszuwachs.

Die Tagesschwankungen des Standardumsatzes. Bei der Bestimmung des Standardumsatzes einer Person beträgt die mittlere Abweichung der Einzelbeobachtungen etwa 5%. Der mittlere Betrag hält sich Jahre hindurch unverändert (MAGNUS-LEVY, JOHANSSON). Einen Einfluß der Jahreszeiten konnte DURIG¹ (1909) nicht bemerken. Tagesschwankungen sind dagegen festgestellt worden (JOHANSSON 1898). Es ist natürlich nicht möglich, „vorsätzliche Muskelruhe“ längere Zeit einzuhalten. Es wurden also 1–2stündige „Standardperioden“ abwechselnd mit Perioden gewöhnlicher Bettruhe bzw. gewöhnlicher Zimmerruhe angeordnet. Beim Wegfall der gewöhnlichen Muskelbewegungen findet eine Senkung der Körpertemperatur statt, ehe die Wärmeabgabe sich nach der niedrigeren Wärmeproduktion eingestellt hat, was etwa eine Stunde erheischt. Sogar beim Übergang von gewöhnlicher Bettruhe zur vorsätzlichen Muskelruhe findet eine solche Senkung statt, die etwa 0,1° C beträgt. Beim Übergang von gewöhnlicher Zimmerruhe zur vorsätzlichen Muskelruhe beträgt dieselbe im allgemeinen 0,6° C. Wenn man die Wärmekapazität des Körpers berücksichtigt, findet man, daß jene Senkung der Körpertemperatur der Abnahme des Stoffumsatzes entspricht. Für die betreffende Versuchsperson war das Tagesmittel der Körpertemperatur bei gewöhnlicher Lebensweise 36,8° C (rekt. Temp.; stündl. Mess.; 2 Per. von je 3 und 4 Tagen), bei 34 Stunden Bettruhe 36,58° C und das Mittel für sämtliche Standardperioden 36,44° C. Die Pulsfrequenz zeigte ein ähnliches Verhalten. Die betreffende Versuchsperson, Mann, 35 Jahre, 73 Kilo, 180 cm, erwies also den Standardumsatz $20,7 \pm 1,1$ g CO₂-Abgabe pro Stunde, die Standardtemperatur 36,44° C und die Standardpulsfrequenz 55, sämtliche Werte Tagesmittel in liegender Stellung. Die Standardwerte für die verschiedenen Tageszeiten erweisen eine gewisse Periodizität. JÜRGENSEN (1873), der die Tagesschwankungen der Körpertemperatur bei im Bett liegenden Personen beobachtete, fand es aus diesem Grunde nicht möglich, dieselben aus bekannten Einflüssen zu erklären. Es ist aber offenbar, daß die Muskeltätigkeit bei gewöhnlicher Bettruhe hinreichend ist, um diese Schwankungen erklärlich zu machen. Wie sind aber die unter Standardverhältnissen vorkommenden Tagesschwankungen des Umsatzes zu erklären? Die Pulsfrequenz und Körpertemperatur werden offenbar von denselben Faktoren beeinflusst. JUNDELL² (1904) fand bei Neugeborenen keine Temperaturschwankungen von dem bei den Erwachsenen bekannten Typus. Er konnte nachweisen, wie diese erst später auftreten und immer deutlicher werden, je mehr das Kind von seiner Umgebung und vor allem von der Abwechslung von Tag und Nacht beeinflusst wird. Auch bei den Standardverhältnissen befindet sich die betreffende Versuchsperson unter Einwirkung von Sinnesreizungen, vorhergehender Ruhe oder Tätigkeit. Eine wichtige Rolle spielt die „geistige Tätigkeit“, die gewöhnlich mit Steigerung der Atembewegungen verbunden ist und wahrscheinlich auch den Muskeltonus beeinflusst. Niedrige Umsatzwerte kommen in allen Tageszeiten vor. Sie sind aber seltener während des Tages als in der Nacht. — Nach LOEWY³ (1891) wird der Umsatz von dem Schlaf an sich

¹ DURIG, Denkschr. d. math.-nat. Kl. d. Akad. d. Wiss. Wien 86 (1909). ² JUNDELL, Jahrb. f. Kinderheilk. 59 (1904). ³ LOEWY, Berl. klin. Wochenschr. Nr. 18 (1891).

nicht beeinflußt. JOHANSSON (1898) konnte keinen Unterschied finden zwischen dem Standardumsatz im Wachen (liegende Stellung in der Nacht) und dem Umsatz im ruhigen Schlaf. Die geistige Tätigkeit ist vom psychologischen Gesichtspunkt aus nichts anderes als Aufmerksamkeit. Bei „vorsätzlicher Muskelruhe“ ist die Aufmerksamkeit auf den eigenen Körper eingestellt. Wenn man dieselbe, sagen wir, auf ein Problem der Stoffwechsellehre richtet, ist es wohl möglich, daß der Umsatz im Gehirn steigt, wenigstens bekommt der Betreffende leicht diese Vorstellung, besonders wenn das Problem ungelöst bleibt. Daß sich dabei sofort die gewöhnlichen Muskelspannungen und Bewegungen, die man bei der „vorsätzlichen Muskelruhe“ vermeiden will, „spontan“ einstellen, ist jedenfalls sicher.

Der Standardumsatz verschiedener Individuen. Da der Umsatz im Körper auf Zellprozesse zu beziehen ist, muß der Standardumsatz bei verschiedenen Individuen mit der Menge des tätigen Protoplasmas oder vielleicht gewisser Strukturelemente desselben zunehmen. Es ist aber nicht möglich, jene Menge einigermaßen sicher zu bestimmen. FOLIN¹ (1905) hat als Maß des aktiven Protoplasmas die Ausscheidung von Kreatinin bei kreatinfreier Kost vorgeschlagen. Man ist aber zunächst hingewiesen, den Standardumsatz pro kg Körpergewicht berechnet als den Ausdruck der Intensität des Umsatzes anzunehmen. Bei einer Zusammenstellung solcher Berechnungen findet man im allgemeinen, daß kleinere Individuen einen lebhafteren Umsatz haben als größere. Lange bevor jene Berechnungen möglich waren, hatte C. BERGMANN (1847) erkannt, daß ein kleineres Tier (Warmblüter) im Verhältnis zu seinem Gewicht einem größeren Wärmeverlust ausgesetzt sein muß als ein größeres. Der Wärmeverlust wird nämlich von der Größe der Oberfläche bestimmt.

Das RUBNERSche Oberflächengesetz. Jenem Gedankengang folgend, berechnete RUBNER (1883) für eine Anzahl Hunde, von 31 bis 3 kg Gewicht, die 24stündige Wärmeproduktion teils pro kg, teils pro m² Oberfläche und erhielt in ersterem Falle regelmäßig zunehmende (von 36–88 Kal.), in letzterem Falle aber Werte, die um ein Mittel (1143 Kal.) in der Weise schwankten, daß er die Wärmeproduktion der Oberfläche des Tieres proportional annehmen konnte. Jene Regelmäßigkeit — das RUBNERSche Oberflächengesetz — erwies sich nachher auch für Menschen und für die verschiedensten Warmblüter gültig und zwar immer mit annähernd dem gleichen mittleren Betrage des Umsatzes pro m² Oberfläche berechnet: Pferd 1085 Kal., Mensch 1042 Kal., Maus 1188 Kal. Unter Standardverhältnissen bestimmt, beträgt der Umsatz pro m² Oberfläche und 24 Stunden etwa 830 Kal. Auch bei Kaltblütern fand man Andeutungen eines Oberflächengesetzes (KNAUTHE 1898, KREHL 1899). Man hatte offenbar ein durchgreifendes Organisationsprinzip gestreift. Es wurde aber immer deutlicher, daß die von einem qm Körperoberfläche abgegebene Wärmemenge kaum das bestimmende Moment sein kann, dem die Zellprozesse bei den verschiedensten Tieren sich anpassen. 1 m² einer behaarten, befiederten, nackten usw. Körperoberfläche kann doch nicht den gleichen Wert für die Wärmeabgabe haben. Es wurde u. a. von v. HOESSLIN (1888), DREYER (1912), PFAUNDLER (1921) hervorgehoben, daß der Körperquerschnitt, Darmoberfläche, Querschnitt von Aorta und von Trachea, das Gewicht parenchymatöser Organe wie Nieren und Leber der Körperoberfläche proportional sind und man hat den Gedanken ausgesprochen, daß der Standardumsatz wie der Muskelprozeß (BLIX 1901) auf die Oberfläche gewisser Zellelemente zu beziehen sei, deren Summe sich wie die erwähnten Größen verhält. Im allgemeinen verlaufen die chemischen Umsetzungen im Körper nicht massenweise wie in einem Reagenzglas, sondern schichtenweise entlang Ober-

¹ FOLIN, Americ. Journ. of Physiol. 13 (1905).

flächen. Als Beleg kann die Verdauung des Inhalts im Magen (ARRHENIUS¹ 1909) und im Darm (G. FORSELL² 1923) angeführt werden. Der Energieumsatz, pro m² Körperoberfläche berechnet, würde somit mehr die Abhängigkeit des Stoffwechsels von der durchschnittlichen Zellstruktur als die Bedeutung desselben für die Aufrechterhaltung der Körpertemperatur berücksichtigen. Die Bestimmung der Körperoberfläche hat dadurch ein besonderes Interesse erhalten, und man hat verschiedene empirische Formeln (MEEH 1897, DREYER 1912, DU BOIS 1916) vorgeschlagen, um dieselbe aus dem Körpergewicht allein (MEEH) oder unter Mitberücksichtigung der Körperlänge, oder aus der Länge und dem Umkreis der verschiedenen Körperteile (DU BOIS' lineare Formel) herzuleiten. Es hat sich bei fettleibigen Personen gezeigt, daß der Umsatz pro m² Körperoberfläche, nach DU BOIS berechnet, normale Werte gibt, während die nach MEEH berechneten Werte Kal./m² die Annahme eines anormal niedrigen Umsatzes bei diesen Personen veranlaßt haben (MEANS 1915).

Die Abhängigkeit des Standardumsatzes von Körpergewicht, Körperlänge und Geschlecht. Aus den Ergebnissen der ersten Versuche, den Umsatz unter Standardverhältnissen zu bestimmen, berechneten TIGERSTEDT (1897) und JOHANSSON (1897) den Betrag 1 Kal. pro Stunde und kg für einen erwachsenen Menschen. MAGNUS-LEVY (1906) stellte alle diesbezügliche Beobachtungen zusammen und zeigte, daß der „Grundumsatz“, nicht nur pro kg, sondern auch pro m² Oberfläche berechnet, mit dem Körpergewicht oder der Körperlänge abnimmt und also nur annähernd dem RUBNERSchen Oberflächengesetz folgt. Nachher haben HARRIS und BENEDICT³ (1919) ein größeres Material von Bestimmungen des Standardumsatzes, 136 Männer und 103 Frauen, nach der Methode der Korrelationsrechnung behandelt und gezeigt, daß die Variablen Körpergewicht, Körperlänge, Alter und Geschlecht, jeder für sich den Umsatz beeinflussen. Nach den Untersuchungen von MAGNUS-LEVY und FALCK (1899) hatte man vorher angenommen, der Umsatz sei unabhängig vom Geschlecht.

Alter, Konstitution. Von den erwähnten Variablen hat das Alter ein besonderes Interesse erweckt. Der verhältnismäßig große Nahrungsbedarf der Kinder ist eine alte Erfahrung. Die ersten mehr umfassenden Untersuchungen, bei denen zwar nicht die Standardverhältnisse berücksichtigt wurden (SONDÉN und TIGERSTEDT 1895), ergaben für das Kindesalter eine CO₂-Abgabe, die pro m² Oberfläche berechnet das 1½fache der eines Erwachsenen erreicht. In ähnlicher Weise verhält sich auch der Standardumsatz (MAGNUS-LEVY und FALK 1899). Der lebhafte Stoffwechsel erstreckt sich aber nicht bis in das früheste Säuglingsalter hinab. Es ist durch zahlreiche Untersuchungen (SCHERER 1895, HEUBNER und RUBNER 1898, HASSELBALCH⁴ 1904, MURLIN und HOUBLER⁵ 1915, BENEDICT und TALBOT⁶ 1921) nachgewiesen, daß der Umsatz, pro m² Oberfläche berechnet, bei den Neugeborenen sehr niedrig ist, bisweilen sogar niedriger als bei den Erwachsenen. Die für das Kindesalter charakteristischen hohen Werte des Umsatzes pro m² Oberfläche kommen erst nach 6 Monaten, und mit dem ersten Jahr ist das Maximum (140–150% gegenüber den Erwachsenen) erreicht. Nachdem der absolute Betrag des Umsatzes mit dem Ende des Wachstums sein Maximum erlangt hat, fängt derselbe an, abzunehmen, und zwar mit 7 Kal. pro Jahr beim Mann und 2 Kal. beim Weib (HARRIS und BENEDICT 1919). Im Greisenalter ist der Umsatz pro m² Oberfläche entschieden niedriger als bei den Erwachsenen (TIGERSTEDT, MAGNUS-LEVY). — Die charakteristischen Änderungen des

¹ ARRHENIUS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 63 (1909). ² G. FORSELL, Am. Journ. of roentgenology 10 (1923). ³ HARRIS and BENEDICT, Scientific Monthly 1919. ⁴ HASSELBALCH, zit. KROGH. ⁵ MURLIN and HOUBLER, Journ. of diseas. of child. 9 (1915). ⁶ BENEDICT and TALBOT, Carneg. Inst. Publ. 302 (1921).

Umsatzes mit dem Alter lassen sich offenbar nicht mit der Regulierung der Körpertemperatur in Zusammenhang bringen. Man hat gemeint, daß der lebhaftere Umsatz des Kindesalters mit dem Wachstum zusammenhänge. Die Wachstumsintensität zeigt aber kein Maximum am Ende des ersten Lebensjahres. Es mag hier erwähnt werden, daß muskulöse, trainierte Personen, Athleten, einen größeren Umsatz haben als Personen in allgemein derselben Körperlänge und desselben Gewichts (BENEDICT und SMITH 1915). Umgekehrt scheint ein reichlicher Fettvorrat die Körpermaße zu vergrößern, ohne den Umsatz zu vermehren (MAGNUS-LEVY 1906). Man hat den Einfluß des Alters auf gegenseitige Verschiebungen der Protoplasma- und Fettmengen des Körpers oder auf qualitative Änderungen des Protoplasmas zu beziehen versucht. Es bleibt aber übrig, diese Änderungen nachzuweisen. In unserem Vorbild der Stoffwechselprozesse ist die oxydative Spaltung, also der meßbare Umsatz, mit Assimilationsprozessen gekoppelt. Es liegt daher nahe, anzunehmen, daß in der betreffenden Periode des Kindesalters irgend ein Organsystem, vielleicht die Muskeln, sich besonders kräftig entwickeln. Ebenso läßt die Abnahme des Standardumsatzes im höheren Alter auch eine Abnahme der Körpermuskulatur vermuten.

Vorausberechnung des Standardumsatzes. Wenn auch die Abhängigkeit des Umsatzes von den angeführten Variablen noch nicht theoretisch aufgeklärt worden ist, so läßt sich doch der normale, d. h. durchschnittliche Betrag des Standardumsatzes praktisch für jeden vorkommenden Fall vorausberechnen. Hat man also klinisch oder experimentell einen gewissen Betrag des Umsatzes — unter Standardverhältnissen — festgestellt, so kann man direkt die Wahrscheinlichkeit für die Mitwirkung eines speziellen Faktors beurteilen. Nach HARRIS und BENEDICT (1919) berechnet sich der normale Standardumsatz (h Kal./24 Stunden) aus dem Körpergewicht (w kg), der Körperlänge (s cm) und dem Alter (a Jahre) für Erwachsene folgendermaßen, Mann: $h = 66,473 + 13,752 w + 5,003 s + 6,755 a$; Weib: $h = 655,096 + 9,563 w + 1,850 s + 4,676 a$. Die betreffenden Werte für Kinder sind in besonderen Tabellen zusammengestellt.

Stoffwechselhormone. Die Tätigkeit vieler Organe, z. B. Verdauungsdrüsen, wird zum Teil durch Hormone geregelt. Man hat die Möglichkeit angeführt, daß die Zerfallsprozesse in den Geweben von besonderen Stoffwechselhormonen beeinflusst werden. MAGNUS-LEVY (1897) machte auf den niedrigen Standardumsatz bei Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion (Myxödem, Cachexia strumipriva, Kretinismus) und auf die augenfällige gesteigerte Wirkung der Thyroideapräparate bei diesen Patienten aufmerksam. Bei Gesunden erweist sich die Wirkung dieser Präparate lange nicht so deutlich (ANDERSSON und BERGMANN 1898). Die klinischen Befunde sind durch Tierexperimente bestätigt worden. Eine gesteigerte Schilddrüsenfunktion (Morbus Basedowi) ist, wie ebenfalls MAGNUS-LEVY zeigte, mit einem erhöhten Standardumsatz verbunden. Die Änderung des Standardumsatzes wird nunmehr als für die genannten Krankheiten kennzeichnend betrachtet. — Bei kastrierten Tieren tritt einige Wochen nach der Operation eine Senkung des Gaswechsels ein (LOEWY und RICHTER 1899). Oophorindarreicherung hebt denselben, bisweilen über den ursprünglichen Wert hinaus, erweist sich aber bei nichtoperierten Tieren unwirksam. — Exstirpation der Hypophyse senkt die CO_2 -Abgabe (BENEDICT und HOMANS 1912). In gewissen Fällen von Fettsucht bei Menschen hat man als Ursache den Ausfall eines etwaigen Stoffwechselhormons angenommen.

Die Bedeutung der Schilddrüsenfunktion sowohl für das Entwicklungsalter als für die Leistungsfähigkeit der Erwachsenen ist anerkannt. Wenn es sich herausstellen würde, daß diese Wirkung mit einer Umsatzsteigerung ver-

bunden ist, so könnte man der Schilddrüse die Aufgabe erteilen, ein echtes Stoffwechsellhormon zu bereiten.

Sauerstoffdruck in der Umgebung. Aus dem, was oben betreffend die Rolle des Sauerstoffs gesagt ist, wird es erklärlich, warum der Standardumsatz von Schwankungen des Sauerstoffdruckes in der Umgebung nicht merklich beeinflußt wird. Die Zerfallsprozesse verlaufen stufenweise. Bei den ersten Stufen, die für den ganzen Vorgang in erster Linie bestimmend sind, kommt der Sauerstoff nicht in Betracht. Der Vorgang wird natürlich bei nicht hinreichender Sauerstoffzufuhr gestört. Diese Zufuhr ist indessen in der Weise geregelt, daß eine namhafte Verminderung derselben einen so niedrigen Druck wie etwa 400 mm (etwa 80 mm Sauerstoffdruck) voraussetzt. Bei dieser Sachlage kann man, wie KROGH hervorhebt, von einer Steigerung des Sauerstoffdruckes nur eine sehr geringe Einwirkung auf den Standardumsatz erwarten, was auch aus diesbezüglichen Untersuchungen u. a. von BENEDICT und HIGGINS (1911) hervorgeht.

Temperatur des Körpers und der Umgebung. Die chemischen Umsetzungen werden durch Erhöhung der Temperatur beschleunigt. Im allgemeinen entspricht eine Temperatursteigerung von 10° einer Verdoppelung bis Verdreifachung (VAN'T HOFF). Man hat sich gefragt, inwieweit diese Reaktionsgeschwindigkeit - Temperatur - Regel (R - G - T - Regel) bei den Zerfallsprozessen in den Geweben zum Vorschein kommt. Bei Kaltblütern, deren Körpertemperatur sich nach der Temperatur der Umgebung einstellt, ist es verhältnismäßig einfach, den Standardumsatz innerhalb eines ziemlich weiten Temperaturbereiches zu bestimmen. Bei den Warmblütern muß zuerst der Mechanismus der Wärmeregulation mittelst Durchschneidung des Halsmarks oder Kurarevergiftung ausgeschlossen werden. KROGH (1916) hat eine Anzahl solcher Versuchsreihen zusammengestellt und gezeigt, daß der Standardumsatz sehr regelmäßig mit der Temperatur der Gewebe steigt, und zwar in derselben Proportion bei den verschiedensten Tieren: Fisch, Frosch, Hund. Von der R-G-T-Regel weichen die meisten Temperatur-Umsatzkurven etwas ab, indem der Temperaturkoeffizient mit steigender Temperatur etwas abnimmt. Bei den komplizierten Vorgängen im Organismus und bei der chemischen Umsetzung in einer verdünnten Lösung ist aber, wie KROGH hervorhebt, der gleiche Verlauf kaum zu erwarten. Fiebernde Menschen bieten nach dem Fieberanstieg die Gelegenheit, den Standardumsatz innerhalb des Temperaturbereiches $37-41^{\circ}$ C zu bestimmen. DU BOIS¹ (1921) hat in 137 Fällen denselben mittleren Temperaturkoeffizienten gefunden wie in einer großen Reihe typischer chemischer Reaktionen. Nach dem Fieberanstieg liegt also einfach Hyperthermie vor. — Bei Warmblütern steigt der Umsatz mit sinkender Temperatur der Umgebung und umgekehrt, während in beiden Fällen die Körpertemperatur annähernd unverändert bleibt, ein Teilvorgang der Aufrechterhaltung der Körpertemperatur bei den höheren Tieren, den RUBNER (1887) die chemische Wärmeregulation genannt hat. Der Vorgang wird durch Halsmarksdurchschneidung oder Kurarevergiftung ausgeschlossen (RÖHRIG und ZUNTZ 1871; PFLÜGER 1878; VELTEN 1880), ist also von der Muskulatur und dem Nervensystem abhängig. Man fragt sich zunächst, ob die betreffende Steigerung des Umsatzes auf den gewöhnlichen Muskelprozeß zu beziehen ist, d. h. ob sie mit einer Spannungsentwicklung in den Muskeln verbunden ist. Die Frage ist kaum mittelst Tierversuchen zu lösen. Menschen können über eine Stunde niedrigen Temperaturgraden der Umgebung, also Kältereizen, ausgesetzt werden, ohne eine Steigerung des Standardumsatzes zu erweisen (LOEWY 1890, JOHANSSON 1896). Man hätte erwartet, daß ein spezieller Mechanismus zur Verhütung des Sinkens der Körpertemperatur durch Steigerung der Verbrennung sich unter solchen Verhältnissen zu erkennen

¹ Du Bois, Journ. of the Americ. med. assoc. 77, p. 352 (1921).

geben würde. Wird die Muskelruhe von Zittern oder Schüttelfrost gestört, steigt sofort der respiratorische Gaswechsel. LILJESTRAND und MAGNUS¹ (1922) haben dieselbe Beobachtung gemacht im kühlen Kohlensäurebade. Kleine Tiere, die in der Wärme ruhig sind, werden bei sinkender Temperatur der Umgebung sofort unruhig (PEMBREY 1894). Gibt man vorher Urethan (KRARUP² 1902), bleiben sowohl die Bewegungen wie die Steigerung des Umsatzes aus. Die Bedeutung der im gewöhnlichen Leben unbeachteten Muskelspannungen und Bewegungen für den jeweiligen Stand der Körpertemperatur geht aus der sofortigen Temperaturabnahme bei „vorsätzlicher Muskelruhe“ (JOHANSSON 1896, 1898) hervor. Bei den erwähnten Kühlversuchen (JOHANSSON, LILJESTRAND und MAGNUS) nahm die Körpertemperatur ab, in einigen Fällen bis 35,8° C und blieb nach der Kühlperiode auf dem niedrigen Stand, bis die Versuchsperson sich zu bewegen anfangt. Diejenige Muskeltätigkeit — Zittern, Schüttelfrost usw. —, die beim Abkühlen des Körpers, beim Fieberanfall, nach dem Wärmestich (ARONSOHN und SACHS 1885) oder Abkühlung gewisser Hirnteile (BARBOUR³ 1912, BARBOUR und PRINCE⁴ 1915) beobachtet wird und bisweilen mit gewaltiger Steigerung des Umsatzes verbunden sein kann, ist offenbar von den Muskelspannungen bei den gewöhnlichen Körperbewegungen und Körperhaltungen sehr verschieden. Ob jene Muskeltätigkeit allein auf Impulse von dem Nervensystem oder auf Mitwirkung etwaiger „Reizstoffe“ zu beziehen ist, läßt sich zur Zeit nicht entscheiden, ebensowenig wie es möglich ist, zu verneinen, daß bei der Umsatzsteigerung nach den erwähnten Eingriffen auch andere Organe, z. B. die Leber, mitbeteiligt sein können. Die von BOCKE, AGDUHR u. a. in den Muskeln gefundenen Sympathikusfasern, welche man als Vermittler eines „chemischen Tonus“ im Dienste der chemischen Wärmeregulation angenommen hat, sind auch bei poikilothermischen Tieren beobachtet worden.

Der Umsatz bei Muskellarbeit. Leistung. Nutzeffekt. Die Steigerung des Umsatzes bei Muskellarbeit ist der typische „Leistungszuwachs“. Es wird also nicht wie bei den vorher behandelten Faktoren nur Wärme entwickelt, sondern auch eine mechanische Prästation geleistet, bisweilen in Form äußerer Arbeit, die in m·kg gemessen werden kann, z. B. beim Heben eines Gewichts, Steigen, d. h. Heben des eigenen Körpergewichtes, Treiben einer Maschine, bisweilen in Form gewerblicher Arbeit, Fortbewegung des Körpers, Änderung und Beibehalten einer gewissen Körperstellung usw. Für Versuchszwecke bedient man sich kalibrierter Maschinen — Ergometer —, die einen stellbaren Widerstand leisten und die zugeführte Arbeit in Wärme umsetzen. Als Beispiele können GÄRTNERS Ergostat, das Fahrradergometer nach BENEDICT und nach KROGH, JOHANSSONS Ergometer nach dem Prinzip des FICKSchen Arbeitsammlers, ZUNTZ rotierende Tretbahn angeführt werden. Die kalibrierte Maschine gibt die Leistung der Muskeln an, A m/kg oder Kal./Arbeitsperiode.

Der Leistungszuwachs des Umsatzes, $U = \frac{[\text{Kal./Min.}]_{\text{Leistungsumsatz}}}{[\text{Kal./Min.}]_{\text{Grundumsatz}}}$, wird mittelst der indirekten Kalorimetrie bestimmt. Bisweilen kann der O₂-Verbrauch oder die CO₂-Abgabe allein als ein relatives Maß des Umsatzes hinreichend sein. Sind der Leistungszuwachs des Umsatzes und die Leistung der Muskeln in absolutem Maß, Kal. oder m/kg, bestimmt worden, so berechnet sich der Nutzeffekt $e = \frac{A}{U}$. Das Verhältnis

$\frac{A}{\text{Leistungsumsatz}}$, worin der Grundumsatz nicht berücksichtigt ist, hat in diesem

¹ LILJESTRAND und MAGNUS, PFL. Arch. **193** (1922). ² F. C. KRARUP, Den omgivende temperaturs indflydelse paa det respiratoriske Stofskifte og Varmeproduktion (Dänisch). Diss. Kopenhagen 1902. ³ BARBOUR, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **70** (1912). ⁴ BARBOUR and PRINCE, Journ. of Pharmakol. **6** (1914).

Zusammenhang kein Interesse. Der Nutzeffekt beträgt im allgemeinen $\frac{1}{5}$, d. h. 20%, kann aber unter den günstigsten Verhältnissen bis 33% steigen (ZUNTZ, DURIG 1909; BENEDICT und CATHCART¹ 1913), ein Betrag, der eine Temperatursteigerung bis etwa 200° C in den Muskeln voraussetzen würde, wenn man den Muskel als eine Wärmemaschine betrachtete. Im allgemeinen erreicht man höheren Nutzeffekt bei Arbeit mit den Beinen als mit den Armen. Optimale Geschwindigkeit und optimale Belastung (Widerstand) sind voneinander abhängig (LAULANIE 1905). Für jede Person gibt es außerdem einen optimalen Rhythmus. Beim Gang, Laufen, Radfahren, Schwimmen usw. wird der Leistungszuwachs des Umsatzes pro m Horizontalbewegung und kg Körpergewicht berechnet. Man kann auch in diesen Fällen eine optimale Geschwindigkeit konstatieren (DURIG 1909, LILJESTRAND² 1920). — Der größte Umsatz, der gemessen worden ist, beträgt 9314 Kal./24 Stunden bei einem Mann, 22 Jahre, 76 kg, 178 cm, der 16 Stunden Arbeit mit einem Fahrradergostat in einem Respirationskalorimeter leistete (ATWATER 1903). Der Umsatz pro kg und Stunde variierte von 0,8 Kal. im Schlaf bis 6,6 Kal. während der Arbeit. Bei kürzeren Beobachtungsperioden beträgt der Umsatz einer trainierten Person von etwa 1 Kal./Min. in Ruhe bis 14 Kal./Min. bei schwerer Arbeit. Die Leistung eines Mannes mit achtstündigem Arbeitstag wird bis auf 11 mkg/Sek. geschätzt. Bei einer Arbeitsperiode von 30 Sek. bzw. 4 Sek. hat BLIX (1904) Leistungen von 40 bzw. 101,2 mkg/Sek. beobachtet. Bei diesen kurzdauernden, aber enormen Leistungen reicht die Leistungsfähigkeit des Herzens und des Atmungsmechanismus nicht aus, um den Muskeln den nötigen Sauerstoff zuzuführen. Der Körper wird von Milchsäure überladen, die erst durch die Sauerstoffzufuhr in der folgenden Erholungsperiode beseitigt wird (HILL und LUPTON³ 1924).

Variablen, die bei der Muskelarbeit den Umsatz beeinflussen. Bei den gewöhnlichen Muskelbewegungen hat man drei Formen von Muskeltätigkeit unterschieden, positive, statische und negative, die man am einfachsten mit Heben, Halten und Senken eines Gewichtes darstellen kann. Außer der Belastung kann die Dauer (Geschwindigkeit), die Ausgangslage und der Umfang einer Kontraktion variieren. Mittelst des erwähnten Ergometers nach dem Prinzip des FICKSchen Arbeitssammlers haben JOHANSSON und KORAEN (1900, 1902)⁴ den Einfluß dieser Variablen auf den Umsatz untersucht und haben dabei die CO₂-Abgabe als relatives Maß des Umsatzes bestimmt. Es stellte sich heraus, daß, wenn eine gewisse Bewegung in einer bestimmten Folge N -mal in einer Versuchsperiode ($\frac{1}{2}$ —1 Stunde) wiederholt wird, die CO₂-Abgabe linear mit N wächst, also $[CO_2] = q + pN$. Die absolute Ruhe zwischen den einzelnen Bewegungen schließt jede Ermüdung aus. Unter diesen Verhältnissen stellt also jede „Einzelpräsentation“ mit dem Arbeitssammler — „Spannungsentwicklung“ in den Muskeln, kurz und gut „Bewegung“ — einen abgeschlossenen Prozeß dar, der die folgenden „Bewegungen“ nicht beeinflußt. In der obigen Formel entspricht q dem Grundumsatz und p dem Leistungszuwachs für jede Einzelpräsentation. Die mittleren Werte von p und q ergeben sich gleichzeitig, d. h. man arbeitet mit einem mittleren Grundumsatz q , der natürlich mit dem direkt bestimmten verglichen werden kann. Die Geschwindigkeit oder richtiger die Dauer, Z , einer „Einzelpräsentation“ kann variiert werden. Es erweist sich dabei, daß $p = s + tZ$ ist, d. h. daß der Umsatz linear mit der Dauer Z (umgekehrt mit der Geschwindigkeit) wächst. Es ist selbstverständlich, daß der Umsatz mit der Dauer der betreffenden Einzelpräsentation zunehmen muß. Das Interessante ist, daß die Zunahme linear ist, auch wenn die Dauer bei 20 kg Belastung 12 Sek. oder sogar mehr beträgt.

¹ BENEDICT and CATHCART, Carn. Inst. Publ. 187 (1913). ² LILJESTRAND, Skand. Arch. f. Physiol. 39 (1920). ³ A. V. HILL, C. N. H. LONG and H. LUPTON, Proc. Royal Soc. B. 96 (1924). ⁴ JOHANSSON, Skand. Arch. f. Phys. 11 (1900); JOHANSSON u. KORAEN, Ib. 13 (1902).

„Statische“ und „negative“ Muskeltätigkeit — Muskeltätigkeit ohne Leistung von mechanischer Arbeit — ist auf solche „Dauertätigkeit“ zu beziehen. Je mehr von solcher Tätigkeit in eine Körperbewegung eingeht, und vor allem je langsamer man eine Bewegung ausführt, desto geringer fällt der „Nutzeffekt“ aus. Umgekehrt steigt der Nutzeffekt bei zunehmender Geschwindigkeit, wenn nicht Ermüdung und immer wachsende Widerstände den Erfolg vereiteln. Die optimalen Geschwindigkeiten und Belastungen werden hierdurch erklärlich. Der Nutzeffekt ist natürlich davon abhängig, wie die Muskeln mit dem Ergometer oder dem Arbeitssammler verbunden werden. Das Halten eines Griffes setzt natürlich den Nutzeffekt nieder. Mit Bezugnahme auf alle solche Verluste berechnet JOHANSSON¹ (1903) aus seinen Versuchsreihen denjenigen Anteil an dem Leistungszuwachs der CO₂-Abgabe, welcher auf die eigentliche äußere Arbeit zu beziehen ist, zu 0,00383 + 0,00006 g CO₂/mkg, was unter der Annahme eines kalorischen Wertes von 3 Kal./g CO₂ einem Nutzeffekt von 20% entspricht.

In einer Versuchsreihe mit statischer Arbeit (Halten eines Gewichtes) nahm das „Halten“ im ganzen 900 Sek. in Anspruch, war aber in den verschiedenen Versuchen folgendermaßen verteilt: a 900 „Einzelprästationen“ von je 1 Sek. Dauer, b: 450 von je 2 Sek. und c: 22,5 von je 40 Sek. Dauer. Eine „Prästation“ umfaßte „Anspannung“ und „Halten“. Die CO₂-Abgabe pro 1/2 Stunde betrug 19,2, 16,3, 13,5 g. Der Versuch c war ermüdend, sogar mit Schmerzen in den betreffenden Muskeln verbunden. Der Umsatz aber war gering. Der Umsatz wird also hauptsächlich von den „Anspannungen“ bestimmt, der Ermüdungsschmerz hängt nicht vom Umsatz, sondern von der Länge der Einzelprästationen und der Kürze der Pausen ab (FRUMERIE² 1913).

Der Umsatz bei Nahrungszufuhr. Daß die Nahrungszufuhr den Umsatz im Körper steigert, ist eine alte Erfahrung. LAVOISIER beobachtete eine Vermehrung des O₂-Verbrauchs nach einer Mahlzeit. Die Bilanzversuche VOITS zeigten, wie der Eiweißumsatz mit der Eiweißzufuhr Schritt hält. Auch von Fett und Kohlehydrat war eine steigernde Wirkung zu bemerken, wenn sie in reichlichen Mengen zugeführt wurden. Das Isodynamiegesetz von RUBNER setzt voraus, daß die verschiedenen Nährstoffe im Körper verbrennen, ohne den Gesamtumsatz über den Betrag bei Hunger zu steigern. RUBNER hat später (1902) die Zunahme des Umsatzes bei Zufuhr mäßiger isodynamer Mengen der verschiedenen Nahrungsstoffe aus seinen Versuchen berechnet und hat danach das Isodynamiegesetz in der Weise ergänzt, daß jedem Nährstoff eine spezifische, dynamische Wirkung zugerechnet wird. Diese Wirkung beträgt nach RUBNER für Eiweiß 19%, Fett 4% und Kohlehydrat 3,9% vom physiologischen Brennwert. Zur Deckung eines gewissen Energiebedarfs muß also von Eiweiß 19% mehr berechnet werden. Da das Eiweiß im allgemeinen 15–20% der täglichen Kalorienzufuhr beim Menschen vertritt, wären also 6–7% von dem gewöhnlichen Energiebedarf auf die spezifisch-dynamische Wirkung der Nährstoffe zu beziehen. Bei den Kalorimeterversuchen von ATWATER und BENEDICT (1903) wurde für einen Mann, 22 Jahre, 76 kg, der tägliche Umsatz bei Zimmerruhe teils ohne Nahrung, teils bei gewöhnlicher Kost bestimmt. Im ersten Falle fand man 2187 Kal., im zweiten 2397 Kal., also einen Mehrbetrag von 210 Kal. In diesem Falle wären also 8% von dem täglichen Umsatz in das Konto der „dynamischen“ Wirkung der Nährstoffe einzutragen. Das Isodynamiegesetz gilt offenbar nur annähernd.

Während überreicher Nahrungszufuhr — Mast — fand RUBNER eine viel höhere Steigerung des Umsatzes als die oben angeführte. Diese Steigerung steht offenbar in Zusammenhang mit einer allmählichen Änderung des

¹ JOHANSSON und KORAEN, Skand. Arch. d. Physiol. 14, S. 77 (1903). ² K. FRUMERIE, Skand. Arch. f. Physiol. 30 (1913).

Nahrungszustandes und wurde daher von RUBNER „sekundäre Wärme-steigerung“ genannt. Unter diesen Verhältnissen ist der Umsatz auch im „nüchternen Zustande“ über das der durchschnittlichen gewöhnlichen Kost entsprechende Niveau erhöht, wie aus Versuchen mit übermäßiger Kohlehydrat-zufuhr (BENEDICT und HIGGINS¹ 1912) hervorgeht, ein Umstand, der bei der Bestimmung des Standardumsatzes zu berücksichtigen ist. GRAFE (1923), der diese „Luxusverbrennung“ bestätigt hat, betrachtet dieselbe als ein Schutzmittel gegen das Entstehen der Fettsucht und ist der Meinung, daß dieselbe an das Vorhandensein der Schilddrüse geknüpft ist.

Wie soll man aber die „dynamische Wirkung“, d. h. die Umsatzsteigerung nach Nahrungszufuhr erklären? ZUNTZ² (1883), wie vorher SPECK² (1874) bezeichnete dieselbe als „Verdaungsarbeit“, besonders als „Darm- und Drüsenarbeit“. Die Belanglosigkeit der Darmarbeit wurde von RUBNER hervorgehoben und ist auch durch direkte Untersuchungen von BENEDICT und EMMES¹ (1912) dargelegt worden. Von besonderem Gewicht war es, den zeitlichen Verlauf der Umsatzsteigerung kennen zu lernen, der sich nach Eiweißzufuhr durch eine sehr regelmäßige Steigerung der stündlichen N-Ausscheidung mit dem Harn zu erkennen gibt (FEDER³ 1881) und übrigens auch in dem Verhalten des respiratorischen Gaswechsels hervortritt (MAGNUS-LEVY⁴ 1893). Jeder Nahrungsstoff hat seine charakteristische Wirkung, Steigerung des O₂-Verbrauches und Änderung des respiratorischen Quotienten. Nach einer gewöhnlichen Mahlzeit beträgt die Umsatzsteigerung im ganzen etwa 200 Kalorien in 8 bis 10 Stunden. Die Steigerung des Umsatzes nach Zufuhr von Eiweiß und Kohlehydraten wurde u. A. von GIGON⁵ (1911) nachgewiesen. Die Wirkung des Fettes ist noch umstritten.

Eine bestimmte Dosis von Eiweiß und Kohlehydraten gibt eine in der Regel leicht zu bestimmende Steigerung der CO₂-Abgabe, die also als Indikator des betreffenden Prozesses benutzt werden kann (JOHANSSON, KORAEN, GIGON⁶ 1900, 1902, 1904, 1908, 1909). Fett gab keine Steigerung der CO₂-Abgabe. Ebenso bleibt dieselbe nach Zuckerzufuhr aus, wenn der Glykogen-vorrat des Körpers durch Hunger und Muskelarbeit reduziert worden ist. Auch nach rektaler und nach intravenöser Einverleibung von Traubenzucker bei Menschen wird diese Steigerung der CO₂-Abgabe beobachtet (BERGMARK⁷ 1915) und zwar immer von dem Glykogenbestand abhängig gefunden.

Mit der Größe der zugeführten Dosis bis etwa 150 g (Zucker) wächst die gesamte CO₂-Abgabe linear. Wahrscheinlich verläßt von einer größeren Dosis ein Teil den Dünndarm, ohne aufgesogen zu werden. Gleiche Mengen von den verschiedenen Zuckerarten geben nicht gleich große Steigerungen der CO₂-Abgabe. Die Lävulose hat unter allen Umständen und besonders nach Glykogenschwund eine entschieden kräftigere Wirkung als die Dextrose. Die jeweilige CO₂-Abgabe ist offenbar von der in der Zeiteinheit aus dem Darm aufgenommenen Menge Zucker usw. abhängig. Wird die betreffende Substanz in bestimmten, kleinen Dosen alle 15 Minuten verabreicht, so hält sich die CO₂-Abgabe mehrere Stunden hindurch auf einem unveränderten Niveau über dem gewöhnlichen Nüchternwert. Dieses Niveau erhöht sich mit der Zufuhr pro Stunde bis zu einer gewissen Grenze, etwa 35 g CO₂/Stunde für Rohrzucker und Lävulose, 29 g für Milhzucker und Dextrose, entsprechend einer Zufuhr von etwa 80 g Zucker pro Stunde —

¹ BENEDICT and HIGGINS, Amer. Journ. of Physiol. **30** (1912); BENEDICT and EMMES, Ib. ² ZUNTZ und MEHRING, PFLÜG. Arch. **32** (1883); SPECK, Arch. f. exp. Path. **3**. ³ FEDER, Zeitschr. f. Biol. **17** (1881). ⁴ MAGNUS-LEVY, PFLÜG. Arch. **55** (1893). ⁵ GIGON, Ib. **140** (1911). ⁶ KORAEN, Skand. Arch. f. Physiol. **11**; JOHANSSON, Ib. **13**, **16**, **21**; GIGON, Ib. **21**. ⁷ BERGMARK, Ib. **32**.

die Absorptionsgrenze des Darmes. Während der gleichmäßigen Zufuhr kann man die gleichzeitige Wirkung eines anderen Faktors, z. B. Muskelarbeit, oder mehrerer verschiedenen Nährstoffe untersuchen.

Assimilationsarbeit. Die Körperdepots. Die ungleiche Einwirkung der verschiedenen Nahrungsstoffe auf den Gaswechsel hängt offenbar mit den Umwandlungen der verschiedenen Verdauungsprodukte nach der Aufsaugung aus dem Darm zusammen. Vom Eiweiß wußte man schon durch die Bilanzversuche von VORT, daß der zugeführte Stickstoff zum größten Teil schon in den nächsten 24 Stunden den Körper verläßt. Die erwähnten Kurven von FEDER geben den zeitlichen Verlauf dieses Zerfalls wieder. Nach LUSK¹ (1915) wirken dabei gewisse Aminosäuren sogar als Stoffwechselreize. Man kann sich aber den Vorgang auch folgendermaßen vorstellen: Die Aminosäuren sind im Zellinnern unbeständig, sie „verbrennen“. Unter geeigneten Verhältnissen stellen sie ein Material für Eiweißsynthesen oder, nach vorheriger Spaltung, für Kohlehydratbildung, Prozessen, die mit „Verbrennungsprozessen“ gekoppelt sind. Diese Synthesen sind aber immer begrenzt (siehe unten) und machen mit steigender Zufuhr einen um so kleineren Anteil aus, bis der Vorgang eine reine „Luxusverbrennung“ darstellt, die durch die Eiweißkapazität des Verdauungs- und Aufsaugungsmechanismus begrenzt wird. — Von dem Fett weiß man, daß die Verdauungsprodukte schon in der Darmwand resynthetisiert werden und die fertigen Produkte geben kaum irgend eine besondere Veranlassung zum Zerfall — irgendein „Ungleichgewicht“. Die Glykogenbildung aus den zugeführten Kohlehydraten ist ein seit langem bekannter Prozeß, der an der Oberfläche gewisser Strukturelemente verläuft. Das Produkt wird in den Bildungsstätten abgelagert. Der Prozeß wird durch diese Umstände begrenzt. Das Glykogendepot ist lange nicht so geräumig wie das Fettdepot und ist unter normalen Verhältnissen ziemlich gefüllt. Es ist daher anzunehmen, daß für gewöhnlich ein Teil des zugeführten Zuckers unter Abspaltung von CO₂ in Fett überführt wird, ein Prozeß, der im Körper ebenfalls seit langem bekannt ist (WEISKE und WILDT 1874, MUNK 1885, RUBNER 1886, HANRIOT² 1892 u. a.). Wird das Glykogendepot durch Muskelarbeit und Hunger zum Teil entleert, so eröffnet sich die Möglichkeit einer Glykogenablagerung; und die Fettbildung mit der CO₂-Abspaltung wird teilweise ausgeschaltet.

Daß außer den jetzt angeführten Prozessen eine „Verdauungsarbeit“ stattfindet, ist offenbar. Den ganzen Komplex mit diesem Ausdruck zu bezeichnen, ist aber kaum zweckmäßig. Der Ausdruck „spezifisch-dynamische Wirkung“ kann leicht mißverstanden werden. Wie RUBNER selbst hervorgehoben hat, kommt diese Wirkung nur den Substanzen der Nahrung zu. Das Material, das einmal die „Körperdepots“ (siehe unten) passiert hat, übt keine dynamische Wirkung mehr aus. Die Wirkung ist übrigens, wie auch RUBNER zeigte, nicht konstant, sondern von dem Nahrungszustand, „Stand der Körperdepots“, abhängig. Es kommt vor, daß der Ausdruck „spezifisch“ als „bestimmte, unter allen Umständen zukommende“ aufgefaßt wird, was RUBNER nie gemeint hat. Kürzer wäre Assimilationsarbeit, ein Ausdruck, der unmittelbar die Vorstellung von der Bearbeitung und Verwertung der Verdauungsprodukte erweckt und im nächsten Zusammenhang mit unserem Vorbild der Stoffwechselprozesse steht.

In der Zeit, wo man noch annahm, daß die Nahrungsstoffe ohne vorherige Spaltung in Bausteinen aus dem Darm aufgenommen werden, existierte keine chemische Assimilationsarbeit. Die Nahrungsstoffe kamen direkt vom Darm nach den Geweben, wo die Konkurrenz bestimmte, in welchem Maße sie umgesetzt wurden. Die Steigerung des respiratorischen Quotienten nach

¹ LUSK, Journ. of Biol. Chem. 20 (1915). ² WEISKE und WILDT, Zeitschr. f. Biol. 10 (1874); MUNK, Arch. f. path. Anat. 101 (1885); RUBNER, Zeitschr. f. Biol. 22 (1886); HANRIOT, l. c.

Kohlehydratzufuhr war nicht die Folge einer CO_2 -Abspaltung bei der Umwandlung des Materiales in Fett — ein, wie man annahm, nur ausnahmsweise vorkommender Prozeß —, sondern ein Zeichen, daß in sämtlichen Geweben die vom Darm kommenden Kohlehydrate das Fett aus dem Umsatz verdrängt, möglicherweise auch eine Eiweißersparung zuwege gebracht hatten. Wenn man zwischen den Aufsaugungsvorgang im Darm und den Zerfall des Körpermateriales die „Depots“ des Körpers und die „Assimilationsarbeit“ hineinschiebt, erhält man den Vorteil, daß die Organe unabhängig von der wechselnden Nahrungszufuhr arbeiten können oder, um unser Vorbild zu benutzen, daß der Zerfall des Körpermaterials möglichst unabhängig von dem Aufbau desselben verläuft.

Die Depots sind nach der obigen Darstellung nichts anders als die den Reaktionsstätten nächstliegenden Teile des Körpermaterials und sind zunächst als die Eingänge zu den „Reservedepots“ zu betrachten. Überall, wo Körpersubstanzen aus Bausteinen aufgebaut werden, liegt ein „Depot“. Histologisch kann man seit langem in verschiedenen Organen Teile von dem Glykogen- und Fettdepots nachweisen. Neulich haben BERG und CAHN-BRONNER (1914, 1922), STÜBEL¹ (1920) in den Leberzellen tropfen- oder schollenartige Gebilde, die Eiweißreaktionen geben, gefunden, die offenbar nach dem Muster des Glykogendepots als Teile des Eiweißdepots aufgefaßt werden können. Übrigens gehören die „Depots“, wie die „Typsubstanzen“, den Bilanzrechnungen und den schematischen Stoffwechselmodellen an, sind aber in diesen ebenso notwendig wie einstmal VOITS „zirkulierendes Eiweiß“, v. NOORDENS „Reserve-Eiweiß“, FRÄNKELS „totes Eiweiß“ usw. Eine Bilanzrechnung ergibt nämlich eine positive oder negative N- oder C-Bilanz, die nicht besser angebracht werden kann als in der Nähe der „Trennungsfläche“ zwischen den intermediären Produkten und der betreffenden Körpersubstanz. Diese „Trennungsfläche“ muß aber innerhalb der Zellen liegen, wenn man einmal die Stoffwechselprozesse als Zellprozesse erklärt hat. Ebenso muß alles, was in die Strukturelemente der Zellen eingeht, als „lebendig“ aufgefaßt werden, wenn man einmal die Struktur als das für die „lebende Materie“ Kennzeichnende angenommen hat. Wie schon erwähnt, kann das Fettdepot als praktisch unbegrenzt betrachtet werden, was damit zusammenhängt, daß das Produkt von den Bildungsstätten entfernt und in wahre Reservedepots abgelagert wird. Nach Analysen beträgt das Glykogendepot beim Menschen nur etwa 400 g, ist also von derselben Größenordnung wie die tägliche Kohlehydratzufuhr. Der Inhalt des Depots kann also nicht sehr dauerhaft sein. Das Eiweißdepot der Bilanzrechnungen kann zunächst als das Marginal (die Schwankungsbreite) der Typsubstanz Eiweiß im Körper bezeichnet werden. Der berechnete Inhalt der beiden Depots, Eiweiß und Glykogen, gehört histologisch den Strukturelementen der betreffenden Zellen an, ist also „lebend“, und immer ein Teil eines „chemischen Systems“.

Es könnte vielleicht der Einwand gemacht werden, daß man mit dem Ausdruck „Assimilation“ den Aufbau der organischen Struktur und der hochmolekularen organischen Substanzen vorwiegend bezeichnet hat — also Vorgänge, die, wie besonders aus den Arbeiten MEYERHOFs² hervorgeht, nur mit sehr geringem Energieaufwand sich vollziehen. Es ist aber schwer, die Grenze zu ziehen zwischen diesen Prozessen und solchen Vorgängen wie Fett- und Glykogenbildung aus verschiedenem Material, die ebenfalls mit den Zellstrukturen im nächsten Zusammenhang stehen. Auf einen prinzipiellen Unterschied kann man in diesem Falle nicht hinweisen.

¹ BERG und CAHN-BRONNER, Bioch. Zeitschr. 61 (1914), 66 (1914); BERG, Pflüg. Arch. 194, 195 (1922); STÜBEL, Pflüg. Arch. 185 (1920). ² O. MEYERHOF, Bioch. Zeitschr. 35, Pflüg. Arch. 146 (1912).

Gleichzeitige Muskelarbeit und Nahrungszufuhr. Die Annahme der Depots hängt mit der Annahme einer „Assimilationsarbeit“ zusammen. Die Depots stellen das Produkt dieser Arbeit dar, wie die Angaben der oben erwähnten Ergometer das Resultat der betreffenden Muskelarbeit anzeigen. In dem respiratorischen Gaswechsel gibt sich der Energieumsatz der beiden Arbeitsformen zu erkennen. Man kann sich fragen: wie verhalten sich die beiden Vorgänge, wenn sie gleichzeitig sind?

Oben wurde gezeigt, wie der Umsatz bei Muskelarbeit sich auf „Grundumsatz“ und „Leistungszuwachs“ verteilt. Als relatives Maß des Umsatzes kann man die CO_2 -Abgabe benutzen: $[\text{CO}_2] = q + p N$, worin N die Zahl der Einzelprestationen in der betreffenden Periode ist, p dem Leistungszuwachs des Umsatzes pro Einzelprestation und q dem Grundumsatz entspricht. Im gewöhnlichen, nüchternen Zustand ist q nichts anderes als der Standardumsatz unter Berücksichtigung der Körperstellung. Bei der Nahrungszufuhr wird in q die Assimilationsarbeit eingeschlossen. Um diesen hinzukommenden Faktor neben der Muskelarbeit hervortreten zu lassen, kann man, wie erwähnt, sich der Methode der gleichmäßigen Zufuhr bedienen. Inwieweit es möglich ist, dem Einfluß der Zufuhr auf einen speziellen Organprozeß wie die Muskelkontraktion und auf die Vorgänge in den „Körperdepots“ speziell zu folgen, geht aus den erwähnten Versuchen von JOHANSSON und KORAEN¹ (1902) hervor. Einer Versuchsperson wurde Zucker bzw. Eiweiß in bestimmten kleinen Dosen alle 15 Minuten während der Arbeit verabreicht. In allen Versuchen entspricht p einer Einzelprestation von 10,8 m-kg. Im nüchternen Zustande ergab sich $p = 0,0556 \pm 0,0009$ g CO_2 bei einem Grundumsatz $q = 22,3 \pm 0,5$ g CO_2 , aus den Arbeitsversuchen berechnet, und 22,2 nach direkten Beobachtungen. Bei Zuckerzufuhr: $p = 0,0557 \pm 0,0012$; $q = 34,2 \pm 0,7$ bzw. 34,0; bei Eiweißzufuhr $p = 0,0567 \pm 0,0010$; $q = 25,6 \pm 0,7$ bzw. 26,8. Es leuchtet sofort ein, daß der Organprozeß — die Muskelkontraktion — von der Zufuhr ganz unbeeinflußt bleibt, daß aber die Zufuhr den Grundumsatz in einiger Weise ändert. Worin diese Änderung besteht, war zur Zeit nicht so leicht zu entscheiden. Die Fettbildung aus Kohlehydraten unter CO_2 -Abspaltung war eben als ein legitimer Prozeß anerkannt und könnte also angenommen werden.

Nahrungszustand. Durch die Arbeiten LANDERGRENS² war die Bedeutung des Glykogenvorrates für die Ernährungsvorgänge bekannt. Es wurde daher die oben mitgeteilte Versuchsreihe mit einem Arbeitsversuch nach Glykogenschwund durch 38stündiges Fasten mit anstrengender Körperarbeit ergänzt. Das Ergebnis war $p = 0,0505 \pm 0,0012$, $q = 19,6 \pm 0,8$ g CO_2 . Die Erniedrigung des Glykogenbestandes bringt also die CO_2 -Abgabe unter das gewöhnliche Standardniveau, beeinflußt aber auch den Muskelprozeß. Beide Befunde wurden später bestätigt (KORAEN³ 1904). Es stellte sich weiter heraus (JOHANSSON, BILLSTRÖM und HEIJL⁴ 1904, GRAFE⁵ 1913), daß nach Glykogenschwund die gewöhnliche Wirkung der Zuckerzufuhr — Steigerung der CO_2 -Abgabe — einige Zeit ausbleibt, daß diese Steigerung also als ein Zeichen normalen Glykogenbestandes aufgefaßt werden kann (JOHANSSON⁶ 1908).

Unter denselben Verhältnissen, bei denen in den obigen Versuchen ein von hohen bzw. von niedrigen Werten der CO_2 -Abgabe gekennzeichneteter Grundumsatz beobachtet wurde, haben spätere Untersucher einen hohen bzw. niedrigen respiratorischen Quotienten beobachtet. KROGH und LINDHARD⁷ haben aus Arbeits- und Ruheversuchen ein großes Material von Bestimmungen des

¹ JOHANSSON und KORAEN, Skand. Arch. f. Physiol. 13 (1902). ² Undersökningar över människans äggviteomsättning. Diss. Stockholm 1902. ³ KORAEN, Ib. 16 (1904). ⁴ JOHANSSON, BILLSTRÖM und HEIJL, Ib. 16 (1904). ⁵ GRAFE, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 113 (1913). ⁶ JOHANSSON, Ib. 21 (1908). ⁷ KROGH und LINDHARD, Bioch. Journ. 14, S. 290 (1920).

Grundumsatzes (nach dem Prinzip der indirekten Kalorimetrie) zusammengestellt und gefunden, daß der Umsatz (Kal./Min.) von dem respiratorischen Quotienten abhängig ist. Die Versuchspersonen wurden während der ganzen Versuchszeit eiweißarm ernährt und erhielten abwechselnd kohlehydrat- und fettreiche Kost. Der Grundumsatz war bei einem mittleren Quotienten (zwischen 0,8 und 0,9) ein Minimum, bei reinem Fettumsatz (R.-Q. = 0,71) stieg er um 6⁰/₀, bei reinem Kohlehydratumsatz um 3⁰/₀. Nach der Meinung der genannten Forscher wird in der Ruhe bei Kohlehydraternahrung immer Fett aus Zucker und bei Fetternahrung Zucker aus Fett gebildet. Beide Umwandlungen — sie erfolgen mit verschiedenen Ausgangs- und Endprodukten — verlaufen exothermisch und stellen eine Assimilationsarbeit, die nicht nur von der Zufuhr, sondern auch von dem Nahrungszustande („Stand der Depots“) bestimmt wird.

Man hat angenommen, daß nach der Zufuhr eines Nährstoffes, z. B. Zucker, die hinzukommende Substanz an sämtlichen Orten des Zerfalles eingreife, um anderes, etwa schwerer oxydables Material aus dem Umsatz zu verdrängen. Die Ergebnisse der Versuche JOHANSSONS und KORAENS lassen sich am einfachsten in der Weise deuten, daß bei gewöhnlichem Nahrungszustand keine solche Verdrängung stattfindet. Was unter diesen Verhältnissen mit der Zufuhr hinzukommt, ist eine Assimilationsarbeit. Gegen diese Deutung könnte man die Ergebnisse der Versuche mit Muskelarbeit nach Glykogenschwund anführen. Der Glykogenschwund hat offenbar die CO₂-Abgabe des Grundumsatzes q wie diejenige des Leistungszuwachses p bei der betreffenden Muskelarbeit um etwa 10⁰/₀ herabgesetzt, was in anderer Weise nicht zu erklären ist als durch die Annahme, daß der weggefallene Kohlehydratekomponent durch den Zerfall von Fett ersetzt worden ist. Selbstverständlich muß der Umsatz, wenn keine Kohlehydrate mehr da sind, sich nach außen als ein Zerfall von überwiegend Fett darstellen, was aber, wie wir unten sehen werden, nicht damit gleichbedeutend ist, daß die Rolle der Kohlehydrate von dem Fett vollständig übernommen worden ist.

Gleichzeitige Zufuhr mehrerer verschiedenen Nährstoffe. Bei der Berechnung seiner Bilanzversuche ging VOIT von der Annahme aus, daß die zugeführten Nährstoffe und das Körpermaterial nach einer gewissen Reihe zerfallen. In erster Linie kommen die Kohlehydrate und das Eiweiß der Nahrung, zuletzt das Eiweiß des Körpermaterials. Die Versuche zielten zunächst auf die Lösung der Frage: in welcher Weise ist der Eiweißverlust bei Hunger durch Nahrungszufuhr zu verhüten und der Eiweißbestand des Körpers zu erhöhen? Es stellte sich heraus, daß eine kombinierte Zufuhr von Eiweiß und N-freien Nährstoffen einen Eiweißumsatz zuwege bringen kann, den eine alleinige Eiweißzufuhr nicht ermöglicht. Diese vom Fütterungsgesichtspunkt aus günstige Wirkung, die den Kohlehydraten in höherem Maß als dem Fett zukommt, wurde von VOIT als Eiweißersparung bezeichnet. Es lag auch sehr nahe, anzunehmen, daß diese Sparwirkung der Kohlehydrate sich unter allen Umständen geltend macht, und zwar in der Weise, daß die Kohlehydrate andere Nährstoffe aus dem Umsatz verdrängen, eine Annahme, die offenbar von der Voraussetzung ausgeht, daß der kalorische Nährbedarf den Umsatz bestimmt¹. Wenn die Zufuhr über den Bedarf hinausgeht, muß der Mehrbetrag entweder nutzlos verbrennen — „Luxusverbrennung“ — oder erspart werden. Da eine Luxusverbrennung mit der biologischen Anpassung weniger gut stimmt, ist man von vornherein eine Ersparung anzunehmen geneigt gewesen, bei welcher den Kohlehydraten eine besondere Wirkung zugeschrieben wird.

Inwieweit diese Auffassung richtig ist, geht aus einer Arbeit von GIGON² (1909) hervor. Es wurde die Wirkung einer zehnstündigen gleichmäßigen Zufuhr

¹ Der Bedarf kommt erst *nach* dem Umsatz. ² GIGON, Skand. Arch. f. Physiol. 21 (1909).

von Dextrose 46 g/Stunde, von Kasein 15 g/Stunde und von 46 g Dextrose + 15 g Kasein pro Stunde bestimmt. Während der Dextrose-Zufuhr lag die CO_2 -Abgabe pro Stunde 6,1 g über dem Nüchternwert; während der Kasein-Zufuhr 4,2 g; während der kombinierten Zufuhr von Dextrose + Kasein war die Niveaudifferenz 10,2 g CO_2 /Stunde. Die stündliche N-Ausscheidung im Harn während der Kasein-Zufuhr und während der kombinierten Kasein-Dextrose-Zufuhr zeigte keinen Unterschied. Von einer Ersparung des Eiweißes oder Verdrängung desselben aus dem Umsatz infolge gleichzeitiger Dextrose-Zufuhr war keine Spur zu sehen. Bei einer anderen Versuchsreihe (JOHANSSON und HELLGREN¹ 1906) erwies es sich unmöglich, mittelst gleichmäßiger, bis 10 Stunden dauernder Zufuhr von Rohrzucker, Mannagrütze oder Fett die stündliche N-Ausscheidung im Harn im Vergleich mit derjenigen im nüchternen — nicht glykogenfreien — Zustande zurückzudrängen.

Daß ein Eiweißansatz auch bei Erwachsenen zuwege gebracht werden kann und daß die Kohlehydrate dabei mitwirken, ist mehrmals nachgewiesen. Es ist aber fraglich, ob dieser Ansatz überhaupt als Ersparung zu bezeichnen ist. Das angesetzte Eiweiß ist durch die Assimilationsarbeit der betreffenden Zellen aus dem zugeführten Material allmählich neu gebildet worden. Das ist also ein Arbeitsprodukt, nicht aber eine Ersparung. Für das Zustandekommen des Produkts wird, wie besonders aus den Untersuchungen LANDERGRENS² (1903) hervorgeht, außer der geeigneten Zufuhr ein gewisser Glykogenbestand vorausgesetzt. In der Kost kann Eiweiß gegen Kohlehydrate ausgetauscht und dadurch erspart werden. Einmal im Körper eingeführt, können die Kohlehydrate weder das vorher, noch das gleichzeitig zugeführte Eiweiß aus dem „Umsatz verdrängen“, wohl aber den für die Eiweißmast notwendigen Glykogenbestand herstellen.

Aus dem oben Angeführten geht hervor, daß die Zufuhr eines Nährstoffes eine Steigerung des Umsatzes herbeiführt, die wir als Assimilationsarbeit bezeichnet haben. Nach unserem Vorbild der Stoffwechselprozesse ist diese Steigerung der oxydativen Spaltungen mit einer nach außen nicht merkbaren Reaktion gekoppelt, die wir in die Körperdepots verlegen und als Ansatz, Anwuchs oder Mast bezeichnen. Der Ansatz kann unbedeutend, sogar verschwindend im Vergleich mit der Zufuhr sein, wie bisweilen bei Eiweißzufuhr. Andererseits können die oxydativen Spaltungen im Vergleich mit der Zufuhr in den Hintergrund treten, wie bei Fettzufuhr. Wenn mehrere Substanzen gleichzeitig zugeführt werden, sind, wie aus dem Versuche GIGONS hervorgeht, ihre Wirkungen *additiv* — spezifisch-dynamisch nach RUBNER.

Zufuhr verschiedener Kohlehydrate. In der Ernährungslehre rechnet man von Anbeginn mit drei Typsubstanzen. Es wäre von Interesse, kennen zu lernen, ob die derselben Gruppe angehörenden Stoffe trotz übereinstimmender Brennwertwerte sich bei der Umsetzung im Körper unterscheiden. Aus den oben angeführten Arbeiten (JOHANSSON und Mitarbeiter), die später von DURIG³ (1913), LUSK⁴ (1915), BENEDICT und CARPENTER⁵ (1918) bestätigt worden sind, geht hervor, daß die Assimilationsarbeit nach Zufuhr von Lävulose und nach Zufuhr von Dextrose einen nicht unbeträchtlichen Unterschied darbietet. v. WENDT⁶ (1923) hat darauf aufmerksam gemacht, daß ein entsprechender Unterschied bei der praktischen Verwertung der „Assimilationsarbeit“ für Milch- und Fleischproduktion sich zu erkennen gibt.

„Die Quelle der Muskelkraft“. Die gewaltigen Leistungen der Muskeln haben immer den Menschen imponiert und haben Vorstellungen von etwas erweckt, das man mit Ausdrücken wie Macht, Gewalt, Kraft usw. bezeichnet.

¹ JOHANSSON und HELLGREN, Festschr. f. OLOF HAMMARSTEN (1906). ² LANDERGREN, Skand. Arch. f. Phys. 14 (1903). ³ DURIG, Bioch. Zeitschr. 50 (1913). ⁴ LUSK, Journ. f. biol. Chem. 20 (1915). ⁵ Carn. Publ. Nr. 261 (1918). ⁶ v. WENDT, Skand. Arch. f. Physiol. 43 (1923).

Woher stammt diese Kraft? LIEBIG (1842), der den verschiedenen Körpersubstanzen bestimmte Aufgaben bei den Lebensvorgängen erteilte, gab die Erklärung: die Muskelkraft stammt aus dem Zerfall des Muskeleiweißes. VOIT (von 1860 ab) vertrat eine andere Ansicht. Dank der von ihm ausgearbeiteten Methodik war es ihm möglich, zu zeigen, erstens, daß die N-Ausscheidung von ganz anderen Faktoren als der Muskelarbeit abhängig ist und daß die seit LAVOISIER bekannte Steigerung des respiratorischen Gaswechsels bei der Muskelarbeit auf die Verbrennung von N-freien Nahrungsstoffen zurückzuführen ist; zweitens, daß die bei Muskelanstrengungen beobachtete N-Ausscheidung und der aus derselben berechnete Eiweißzerfall länge nicht hinreicht, um die tatsächlich geleistete mechanische Arbeit zu erklären. Die Befunde VOITS sind mehrmals bestätigt worden. Seine Beweisführung war überzeugend. Die von LIEBIG einmal vertretene Ansicht wurde von PFLÜGER (1891) wieder aufgenommen. Es war die alte Vorstellung von der lebenden Materie — jetzt von dem Eiweiß vertreten —, die immer zerfällt und sich selbst erneuert, im Gegensatz zu der neuen von einer Maschine, die Heizmaterial zehrt. PFLÜGER führte in die betreffende Versuchsmethodik die Kombination der beiden Faktoren ein, Zufuhr eines bestimmten Nahrungsstoffes und Muskelarbeit. Er fütterte einen Hund Wochen hindurch ausschließlich mit Eiweiß und zeigte, daß es dem Tier möglich war, eine beträchtliche mechanische Arbeit zu leisten. Die Beobachtung MIESCHERS (1880) am Rheinlachs, bei dem die Geschlechtsorgane während einer gewissen Lebensperiode sich auf Kosten der Muskulatur entwickeln, war bekannt; die „chemische Plastizität des Körpermaterials“ war aber noch nicht hinreichend gewürdigt. Man stellte sich vor: was als Eiweiß zugeführt wird, wird auch als Eiweiß verbrannt. Daß das Eiweiß, Fett und Kohlehydrat der Stoffwechsellhre nur Typsubstanzen sind, mit denen man in den Bilanzrechnungen operiert, die aber nie gewogen oder analysiert werden, war aber noch nicht klar. Aus PFLÜGERS Versuch ging hervor, daß die einem Hund nötige Energiemenge ausschließlich in Form von Eiweiß zugeführt werden kann. Übrigens bestätigte der Versuch die Erfahrung, daß die N-Ausscheidung von Muskelarbeit sehr wenig beeinflußt wird. Was in den Muskeln im Kontraktionsmoment geschieht, darüber lieferte der Versuch keinen Aufschluß.

Der Glykogenschwund bei Muskelarbeit ist eine längst bekannte Tatsache. Es lag daher nahe, das Glykogen als das bei Muskelarbeit zerfallende Material anzunehmen. Andere Nahrungsstoffe, vor allem Fett, mußten, um in den Muskeln verwertet werden zu können, zuerst irgend anderswo eine Umwandlung in Glykogen erleiden. Dem Hauptvertreter dieser Ansicht, CHAUVEAU (1896), entgegen wurde von ZUNTZ (1896) hervorgehoben, daß jene Umwandlung dem Ausgangsmaterial Fett etwa 29% seines Energievorrats, in Form von unverwertbarer Wärme kostet, was natürlich den Nutzeffekt bei der Muskelarbeit in entsprechendem Grad herabsetzen muß. Es wurde nämlich berechnet, daß aus 100 g Fett mit 942 Kal. 180 g Zucker mit nur 665 Kal. gebildet werden. Man kann heute fragen: Warum soll jene Wärmemenge unverwertbar sein? Um diese von vornherein unwahrscheinliche Voraussetzung zu prüfen, wurden von ZUNTZ und Mitarbeitern (1901) mehrere Versuchsreihen mit Arbeit bei verschiedener Kost angeordnet. Die Ruheperioden vor der Arbeit erwiesen in jedem Falle den für die betreffende Kost charakteristischen respiratorischen Quotienten, und während der Arbeitsperioden änderte sich der Quotient nur sehr wenig. Beide Befunde lassen sich gut mit der Hypothese CHAUVEAUS vereinigen. Das wichtigste war, daß der Nutzeffekt sich von der Kost ganz unabhängig erwies. Auch die erwähnten Kalorimeterversuche von ATWATER und BENEDICT (1903) — achtstündige Arbeit bei fettreicher bzw. kohlehydratreicher Kost — zeigten dasselbe. Bei den Versuchen von BENEDICT und CATHCART (1913) wurde besonders bei den schwersten

Leistungen eine Steigerung des respiratorischen Quotienten, also ein gesteigerter Kohlehydratumsatz, beobachtet und in den Ruheperioden nach der Arbeit eine beträchtliche Senkung desselben. Spätere Untersuchungen von ANDERSON und LUSK¹ (1917) und von KROGH und LINDHARD (1920) ergaben einen entschieden niedrigeren Nutzeffekt bei Fetternahrung als bei Zufuhr von Kohlehydraten, aber nicht in dem Grade, den die Hypothese CHAUVEAUS erfordert.

Die oben erwähnten Versuche von JOHANSSON und KORAEN hatten erwiesen, daß im gewöhnlichen Nahrungszustande der Muskelprozeß unabhängig von einer gleichzeitigen Nahrungszufuhr verläuft. Es blieb aber die Möglichkeit übrig, den Nutzeffekt durch eine Änderung des Nahrungszustandes zu beeinflussen. Tatsächlich stellte es sich heraus, daß ein Glykogenschwund den Muskelprozeß verändert. Ob der Nutzeffekt dabei herabgesetzt wird, war unmöglich zu entscheiden, da nur die CO₂-Abgabe bestimmt wurde. Die Hauptsache war der Befund, daß nach „Glykogenschwund“ die *Muschelmaschine sich für Fettverbrauch einstellt*. Daß dabei das Fett das Glykogen ersetzt, war höchst unwahrscheinlich. Ein derartiger Austausch kann sich in einem so feinen Mechanismus wie die Muskelmaschine kaum abspielen. Andererseits war die Hypothese CHAUVEAUS nicht ansprechend in ihrer damaligen Form. Seit HILLS und MEYERHOFs Entdeckung der drei miteinander gekoppelten Reaktionen im Muskelprozeß ist diese Schwierigkeit beseitigt. Der „Glykogenschwund“ ist selbstverständlich nicht absolut. Also, das Glykogen im Muskel bleibt da, wandelt sich bei der Reaktion I fortwährend in Milchsäure um und wird bei der Reaktion II fortwährend resynthetisiert. Die Veränderung nach „Glykogenschwund“ betrifft die Reaktion III. Die für die Glykogenresynthese erforderliche Energiemenge wird zum größten Teil durch Oxydation von Fett zur Verfügung gestellt (vgl. S. 752). MEYERHOF selbst hat neulich erklärt, daß diese Resynthese nicht notwendig eine Oxydation von Milchsäure voraussetzt. Wie aus den erwähnten Versuchen von KROGH und LINDHARD hervorgeht, ist indessen die mit Fettumsatz gekoppelte Reaktion vom energetischem Gesichtspunkt aus weniger vorteilhaft als die beim gewöhnlichen Nahrungszustand vorsichgehende.

Der Umsatz bei Hunger². Bei Hunger treten die Stoffwechselfvorgänge insofern in ihrer einfachsten Form hervor, als der äußere Faktor „Zufuhr“ ausgeschlossen ist. Aus diesem Grund wurden eine große Anzahl mehrtägiger Hungerversuche angestellt, teils mit Tieren, wie die Versuche von BIDDER und SCHMIDT (1852), PETTENKOFER und VOIT (1869), RUBNER (1883, 1887), teils mit Menschen, wie die Versuche von LUCIANI (1890, Versuchsp. SUCCI); ZUNTZ und Mitarbeiter (1893, Versuchsp. CETTI, BREITHAUPT); TIGERSTEDT und Mitarbeiter (1896); BENEDICT (1907, 1915, Versuchsp. LEVANZIN); GRAFE (1910); C. TIGERSTEDT (1921). Während der ersten drei Tage ist der Umsatz noch von der vorherigen Zufuhr beeinflusst. Die Abnahme der Eiweiß- und Glykogen-Depots gibt sich deutlich zu erkennen. Meistens wird ein Ansteigen des Umsatzes am zweiten Hungertage beobachtet. Die folgende Zeit ist durch eine ziemlich regelmäßige, langsame Abnahme des Totalumsatzes und der sämtlichen Komponenten desselben gekennzeichnet, nicht nur absolut, sondern auch pro kg Körpergewicht oder m² Oberfläche berechnet.

Im Durchschnitt beträgt der Körpergewichtsverlust beim Menschen nach 14 Tagen 12,6%, nach 20: 15,6%, nach 30: 20,6%, nach 40: 25,3% (BENEDICT).

¹ ANDERSON und LUSK, Journ. of Biol. Chem. **32** (1917). ² VOIT, l. c.; RUBNER, l. c.; LUCIANI, Das Hungern; ZUNTZ und Mitarbeiter, VIRCH. Arch. **131**. Suppl.; TIGERSTEDT und Mitarbeiter, Skand. Arch. **7**; BENEDICT, Carn. Inst. Publ. **77**. **203**; GRAFE, l. c.; C. TIGERSTEDT, zit. GRAFE; PÜTTER, zit. GRAFE; RUBNER, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. **1919**; E. VOIT, zit. VOIT; MIESCHER, Statist. u. biol. Beitr. zur Kenntnis vom Leben des Rheinlachs im Süßwasser. 1880; MAGNUS-LEVY, Zeitschr. f. klin. Med. **60** (1906).

Das längste bekannte Fasten (MAC SWINEY, Bürgermeister von Cork) endete nach 75 Tagen mit dem Tod. Der entsprechende Gewichtsverlust wird von PÜTTER zu etwa 60% geschätzt, was mit den Befunden bei Versuchen mit Hunden stimmt. Nach RUBNER (1919) kann der Körper bis zur Hälfte seines gewöhnlichen Eiweißbestandes verlieren, ehe das Leben aufhört. Der Fettbestand geht noch weiter hinab, bis etwa 1% des Lebendgewichtes von 8% oder noch mehr vor dem Hungern (Kaninchen). Dem respiratorischen Quotienten nach lebt der Körper nach den ersten Hungertagen überwiegend aus seinem Fett. Kurz vor dem Tode tritt eine Steigerung des Eiweißzerfalles (prämortaler Eiweißzerfall) ein. Der Wassergehalt nimmt während des Hungers zu, weshalb das Körpergewicht nicht in demselben Grade wie die eigentlichen Körpersubstanzen abnimmt. Für einen Mann, der etwa 30% seines Körpergewichts eingebüßt hatte und praktisch keine Arbeitskraft mehr erwies, berechnete RUBNER einen Verlust von zwei Drittel des ursprünglichen Energiebestandes.

Was den Gewichtsverlust der einzelnen Organe betrifft, hat man die für die Auffassung der Stoffwechselprozesse wichtige Beobachtung gemacht, daß sie nicht alle in demselben Maß ihr Gewicht einbüßen, und zwar daß die Organe, die immerwährend tätig sind, wie das Herz, die Atemmuskeln, das Nervensystem, zu denjenigen mit dem geringsten Gewichtsverluste gehören. In diesem Zusammenhang kann ein Versuch von E. VOLT (1877) erwähnt werden, bei dem Tauben mit sehr kalkarmem Futter gefüttert wurden. Es stellte sich heraus, daß gerade die Knochen, die zum Tragen des Körpergewichts in Anspruch genommen werden, sich gut hielten, während andere, z. B. die Schädelknochen, teilweise schwanden. Beim Trainieren nehmen gerade die angestregten Muskeln zu. Da Tätigkeit mit Zerfall von Körpersubstanz verbunden ist, kann man sich fragen, warum gerade die Masse der tätigen Organe zunimmt. Nach unserem Vorbild der Stoffwechselprozesse — oxydative Spaltungen mit Synthesen von Körpersubstanzen gekoppelt — ist die Ausscheidung von Verbrennungsprodukten ein Zeichen nicht nur des Zerfalles, sondern auch des gleichzeitigen Aufbaus der Gewebe. Offenbar sind aber die Resynthesen relativ lebhaft in den „tätigen“ Organen im Vergleich mit den „ruhenden“. In welchem Umfange das Körpermaterial in seinen Bausteinen zerfallen und an einem anderen Ort wieder aufgebaut werden kann, geht aus der schon erwähnten Beobachtung MIESCHERS (1880) über den während seines Aufenthaltes im Süßwasser hungernden Rheinlachs hervor.

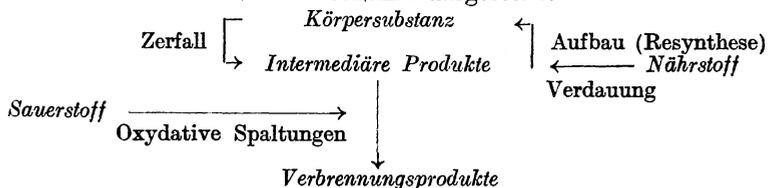
Unterernährung. Wenn die Nahrungszufuhr nicht vollständig eingestellt, sondern nur kalorisch eingeschränkt wird, entwickeln sich die Hungererscheinungen, Abnahme des Körpergewichts und des Umsatzes per m² Oberfläche in langsamerem Tempo. Je nach dem Umfange der Einschränkung kommen alle Übergänge zwischen dem „gewöhnlichen Nahrungszustande“ und dem absoluten Hunger zum Vorschein. Man hat diese Zustände Unterernährung genannt. Ist die Einschränkung nur gering, so tritt nach einiger Zeit ein Gleichgewicht ein. Es läßt sich sogar annähernd N-Gleichgewicht herstellen. Wie lange solche „Gleichgewichtszustände“ sich aufrecht erhalten lassen, geht nicht aus den bisherigen Beobachtungen hervor. Die Unterernährung bringt die Disposition für Ödeme herbei — eine Veränderung der Gewebe, die offenbar mit der Zunahme des Wassergehaltes der Organe bei dem absoluten Hunger analog ist. Eine weitere Verarmung der Kost an Fett und entsprechende Bereicherung an Kohlehydraten im Verein mit einer vermehrten Zufuhr von Wasser und Kochsalz löst das Hungerödem aus. Durch die Steigerung des Kalorienwertes der Nahrung läßt sich die Ödemkrankheit manchmal zum Verschwinden bringen. Einzelne Fälle von Unterernährung werden unter Kranken und Armen beobachtet. Ein Fall ist von MAGNUS-LEVY (1906) beschrieben mit Bestimmung des respiratorischen

Gaswechsels. BENEDICT und Mitarbeiter¹ (1919) untersuchten den Verlauf einer 4 Monate dauernden freiwilligen Nahrungseinschränkung — bis auf durchschnittlich etwa $\frac{2}{3}$ der gewöhnlichen Zufuhr — 12 amerikanischer Studenten. Der Standardumsatz war am Ende der 4 Monate 14,6% niedriger als bei normalen Personen desselben Alters, Gewichts und derselben Länge (nach BENEDICT und HARRIS berechnet). Das Körpergewicht hatte im Durchschnitt 10,5% abgenommen. Der tägliche N-Verlust betrug etwa 2 g. Infolge der Änderung der Nahrungszufuhr während des Versuches ist ein Vergleich mit den Hungerversuchen schwierig. Vier Monate einer bis zwei Drittel reduzierten Nahrungszufuhr scheinen indessen etwa 10 Tagen absoluten Hungerns gleichwertig zu sein. Nach den Ergebnissen eines Selbstversuches von NEUMANN² (1919) wirkt eine Nahrungseinschränkung bis auf die Hälfte während 7 Monaten ebenso wie etwa 1 Monat absoluten Hungerns. Durch Rationieren eines knappen Nahrungsvorrats läßt sich also die Ausdauer bedeutend verlängern.

Wiederherstellung nach dem Hungern. Die Nahrungszufuhr zum hungernden Organismus führt sofort eine Steigerung des Standardumsatzes herbei (ZUNTZ und Mitarbeiter 1893, TIGERSTEDT und Mitarbeiter 1897). Man kann diese Steigerung als eine „Reizwirkung“ auffassen oder sie einfach in Zusammenhang bringen mit dem Unterschied der oxydativen Spaltungen der zerfallenden Körpersubstanzen und der Verdauungsprodukte der zugeführten Nährstoffe. In kurzer Zeit werden dann die Verluste während des vorhergehenden Hungerns ersetzt, wobei das Glykogendepot sich in erster Linie füllt, wie aus den Versuchen von BENEDICT (1907) deutlich hervorgeht. Die Leichtigkeit, mit welcher nach Hunger zugeführtes Material im Körper angesetzt wird, ist auffallend im Vergleich mit der Schwierigkeit, bei gewöhnlichem Nahrungszustand eine Mast zuwege zu bringen und hat die Vorstellung von der Begrenzung der „Depots“ veranlaßt.

III. Der Nährbedarf des Körpers.

Der Stoffwechsel. Die Aufrechterhaltung der Körperdepots. Wie schon erwähnt, können wir den Körper als einen Komplex von Strukturelementen betrachten, längs derer Oberfläche die chemischen Prozesse des Stoffwechsels vorgehen. Die Gesamtoberfläche dieser Strukturelemente — „Trennungsfläche“ — kann annähernd der Körperoberfläche proportional gesetzt werden. Das Material, das bei jenen Prozessen in Betracht kommt, sind erstens die eigentlichen Körpersubstanzen — das Endresultat der Assimilationsprozesse —, zweitens die intermediären Stoffwechselprodukte, drittens die Verbrennungsprodukte — die Endprodukte der oxydativen Spaltungen. Der Vorgang wird in dem untenstehenden Schema dargestellt.



Als Vorbild der Prozesse haben wir den bekannten „Muskelprozeß“ gewählt und nehmen dementsprechend drei miteinander in verschiedener Weise zusammenhängende Reaktionen an: erstens Zerfall einer Körpersubstanz — Eiweiß, Fett oder Kohlehydrat — in intermediäre Stoffwechselprodukte, zweitens: oxy-

¹ BENEDICT, MILES, ROTH, SMITH, *Carn. Inst. Publ. Nr. 280* (1919). ² NEUMANN, *Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med.* 57 (1919).

dativ Spaltung dieser Produkte und drittens: Aufbau der Körpersubstanzen. Es ist die alte Vorstellung von Assimilation und Dissimilation (Anabolismus und Katabolismus) — Synthesen und Spaltungen chemischer Substanzen, eine Art heterogener Systeme bildend, die man seit alters her die organische Struktur oder lebende Materie genannt hat. Was in neueren Zeiten hinzugekommen ist, sind die intermediären Stoffwechselprodukte — mit den „Bausteinen der Körpersubstanzen“ anfangend und mit den nächsten Vorstufen der „Verbrennungsprodukte“ endend. Die jeweiligen intermediären Stoffwechselprodukte stammen teils vom Zerfall der Körpersubstanzen her, teils von der Verdauung der Nährstoffe. Ein Teil wird oxydiert, ein anderer Teil wird zu Körpersubstanzen synthetisiert — Prozesse, die miteinander gekoppelt sind. Von dem intermediären Stoffwechsel ist nur wenig nach außen merkbar. Die direkte und die indirekte Kalorimetrie geben den Umsatz der angenommenen Typsubstanzen des Körpers bzw. der Nahrung in die bekannten Verbrennungsprodukte an, nicht aber die Verteilung der Verbrennung auf Körpersubstanzen und Nährstoffe. Der Zerfall bzw. der Aufbau der Körpersubstanzen gibt sich durch eine negative bzw. eine positive Bilanz zu erkennen. Bei Nahrungsgleichgewicht ist von diesen Prozessen nichts zu beobachten. Meistens wird daher angenommen, daß in diesen Fällen einfach die Nahrung verbrennt. Was wir oben als die chemische Plastizität des Körpermaterials bezeichnet haben, läßt sich ohne die Annahme eines stetigen Zerfalles und eines gleichzeitigen Aufbaus des Körpermaterials nicht erklären. Die angeführten Beispiele von einer Zunahme gewisser tätiger Organe auf Kosten anderer weniger tätiger stellen Sonderfälle dar, die mit einem deutlichen Materialtransport von dem Ort des Zerfalls zu dem des Aufbaus verbunden sind. Wir können also annehmen, daß sowohl bei Nahrungsgleichgewicht wie bei Hunger ein stetiger Zerfall von Körpermaterial stattfindet, und zwar in viel größerem Umfange als durch die Ausscheidung von Verbrennungsprodukten zum Vorschein kommt. Der größte Teil der Zerfallsprodukte wird resynthetisiert. In dieser Weise wird der chemische Vorgang bei der Wärmeentwicklung im allgemeinen dem bei der Muskelarbeit analog.

Die Stoffwechselprozesse sind exothermisch und, wie das Leben im ganzen, irreversibel¹. Aufbau und Zerfall der Körpersubstanzen erfolgen nicht auf demselben Wege und sind voneinander gewissermaßen unabhängig. Das Körpermaterial befindet sich, kann man sagen, in einem stetigen Kreislauf — dem intermediären Stoffwechsel —, in dem drei Phasen sich unterscheiden lassen: Aufbau, Bereitschaft im Depot, Zerfall. Die zur Unterhaltung des Kreislaufs erforderliche Energie stammt von den oxydativen Spaltungen und in letzter Hand von der Nahrungszufuhr her.

Oben haben wir die Faktoren behandelt, von denen die Stoffwechselvorgänge beeinflußt werden. Auch wenn wir alle äußeren Faktoren ausschließen könnten, würden sich diese Vorgänge fortsetzen, vorausgesetzt, daß — wenigstens bei höher entwickelten Tieren — der nötige Sauerstoff zugeführt wird und die Verbrennungsprodukte entfernt werden. Man würde den „wahren Grundumsatz“ oder den „wahren Ruhestoffwechsel“ vor sich haben, einen Zustand, dem jedenfalls der Standardumsatz bei absolutem Hunger sehr nahe kommt. Im Körper sind alle Voraussetzungen vorhanden, den intermediären Stoffwechsel aufrecht zu erhalten. Es gibt aber eine zeitliche Begrenzung, die man mittelst Hungerversuchen einigermaßen bestimmt hat. Ein Teil der angeführten Faktoren, z. B. die Temperatur der Gewebe, die „Stoffwechselhormone“, die Nahrungszufuhr steigern einfach die Reaktionsgeschwindigkeit der Stoffwechselprozesse, andere

¹ Es gibt aber einzelne Prozesse im Körper wie die Oxyhämoglobinbildung, die reversibel sind.

dagegen, die man als Reize bezeichnet, lösen in dem betreffenden Organ, z. B. im Muskel, einen Prozeß — den Tätigkeitsprozeß — aus, der sich durch seinen charakteristischen zeitlichen Verlauf von dem „Ruheprozeß“ abhebt. Dieser Vorgang setzt Vorräte von einer gewissen Substanz voraus, die nicht kontinuierlich, sondern in abgemessenen Mengen fast explosionsartig umgesetzt werden. Die Sauerstoffzufuhr und die Entfernung der Verbrennungsprodukte aus den Geweben wird von in dieser Weise tätigen Organen besorgt. Wenn die Glykogenresynthese im Herz und in den Atemmuskeln bis zu einer gewissen Grenze sinkt, muß der Stoffwechsel des Körpers aufhören. Mit Hinweis auf das bekannte Glykogendepot kann man also sagen, daß die Leistungsfähigkeit des Körpers zunächst davon abhängt, daß die verschiedenen Depots durch geeignete Zufuhr aufrecht erhalten werden. Jeder Stoff — chemische Substanz —, der zu diesem Zweck beitragen kann, hat einen Nährwert und wird, wenn er praktisch verwertbar ist, als Nährstoff bezeichnet.

Nährbedarf. Nährstoffe. Der Vorstellung von einem Nährbedarf liegen die Erscheinungen des Hungers und deren Verhütung zugrunde. Nach der hippokratischen Anschauung enthalten die Nahrungsmittel sämtlich dasselbe „Alimentum“, das also dem Nährbedarf des Körpers entspricht. Nachdem die chemische Betrachtungsweise sich eingebürgert hatte und man in den verschiedenen Nahrungsmitteln die bekannten drei Gruppen von Nährstoffen zu sondern gelernt hatte, war es natürlich nicht länger möglich, das „Alimentum“ von der betreffenden chemischen Substanz zu scheiden. Von der alten Anschauung blieb doch etwas zurück. Den verschiedenen Nährstoffen kommt immer eine gemeinsame Aufgabe zu. JOHANNES MÜLLER (1834) spricht von der Aufgabe der verschiedenen Nährstoffe, zur Bildung des Körpereiwisses beizutragen.

Mit der Einführung der Bilanzversuche erhielt die Nahrungslehre eine Methode, das Nahrungsgleichgewicht zu kontrollieren. Das Erscheinen einer negativen N-Bilanz ist ein sicheres Zeichen einer Störung dieses Gleichgewichts in die für den Organismus verhängnisvolle Richtung. Steht diese Erscheinung in Zusammenhang mit einer vollständigen oder partiellen Ausschließung eines bestimmten Stoffes aus der Nahrung, so ist der Bedarf des Körpers an der betreffenden Substanz bewiesen. Durch die Menge dieser Substanz in der Zufuhr vor und nach der Einschränkung gibt sich zugleich die Größenordnung dieses Bedarfs zu erkennen. Dementsprechend wurden von VOIR „alle diejenigen Stoffe, welche einen für die Zusammensetzung des Körpers notwendigen Stoff zum Ansatz bringen oder dessen Abgabe verhüten oder vermindern“, Nährstoffe genannt.

Die Reaktionsstätten, wo Körpersubstanz angesetzt wird, haben wir Depots genannt. Nach unserer Auffassung dieser Ansatzprozesse sind die Depots vom kinetischen Gesichtspunkt aus nichts anderes als diejenigen chemischen Ungleichgewichte, die den Lebensprozessen zugrunde liegen. In der Ernährungslehre werden sie zunächst von den Körpersubstanzen repräsentiert, die im Hunger verbraucht und bei Nahrungszufuhr angesetzt werden.

Die organischen Körpersubstanzen sind aus gewissen Bausteinen zusammengesetzt, von denen einige im Körper aus anderen Bausteinen — endogen — gebildet werden können; andere sind exogen, d. h. sie müssen in irgend einer Weise von außen zugeführt werden. Diejenigen Stoffe, die solche Bausteine enthalten, gehören den notwendigen Nährstoffen an. Als solche müssen offenbar auch die Mineralstoffe des Körpers betrachtet werden, die bei den Bilanzberechnungen ebenfalls berücksichtigt werden. Wir müssen aber auch als notwendige Nährstoffe gewisse noch nicht chemisch definierbare „akzessorische Nährstoffe“, die Vitamine, ansehen, zu deren Studium die gewöhnlichen Bilanzversuche nicht ausreichen.

Den Bedarf des Körpers an den Hauptnährstoffen — Eiweiß, Fett und Kohlehydrat — in großen Zügen festzustellen, erfordert keine langdauernden Versuche. Was die Mineralstoffe anlangt, so ist der Bedarf von einer ganz anderen Größenordnung; die Vorräte derselben im Körper sind verhältnismäßig dauerhaft und in demselben Grad wachsen die Schwierigkeiten der Untersuchungen. Daß auch ein Bedarf an Stoffen sich vorfindet, die der gewöhnlichen chemischen Analyse nicht zugänglich sind, ist selbstverständlich lange der Forschung entgangen. Überhaupt kann man sagen, je länger man den Zustand eines Individuums während einer bestimmten, unveränderten Zufuhr hat beobachten können, desto mehr Arten von Nährbedarf haben sich zu erkennen gegeben. Diesem Gedankengang folgend hat man die Versuche über die ganze Lebensdauer des Versuchstiers, ja sogar über mehrere Generationen ausgedehnt. Als Versuchsobjekt eignen sich besonders kleine Tiere, wie Meerschweinchen, Ratten, Mäuse. Statt des Nahrungsgleichgewichts kontrolliert man das Körpergewicht, gewisse körperliche Veränderungen, die Fortpflanzungsfähigkeit usw.

Der kalorische Nährbedarf. Kennt man das Alter, die Körperoberfläche und die Tätigkeit eines Individuums, so kann man den Energieumsatz in seinem Körper vorausberechnen. Um unter den gegebenen Verhältnissen die Leistungsfähigkeit des betreffenden Individuums aufrechtzuerhalten, muß dieselbe Energiemenge zugeführt werden. Mit der Einführung der energetischen Betrachtungsweise ist offenbar der Nährbedarf des Körpers gewissermaßen ein Energiebedarf geworden. Aus den oben angeführten Versuchen von RUBNER (1883, 1885) und von ATWATER und BENEDICT (1900, 1903) ging hervor, daß der Umsatz, Kal. pro Tag, bei Hunger und bei Zufuhr von Nahrung bei fettreicher und bei kohlehydratreicher Nahrung unter im übrigen gleichen Verhältnissen annähernd den gleichen Betrag aufweist — Ergebnisse, die durch das bekannte Isodynamiegesetz ausgedrückt werden: Die Körpersubstanzen wie die Nährstoffe vertreten einander bei den Umsetzungen im Körper in annähernd isodynamen Mengen. Eine Menge „chemische Energie“, sagen wir 1 Kalorie in Form von Eiweiß, Fett oder Kohlehydrat im Körpermaterial oder in den Nahrungsstoffen hat, könnte man sagen, im Körper annähernd die gleiche Bedeutung. Das hippokratische „Alimentum“ würde man also heutzutage mit dem Ausdruck „chemische Energie“ übersetzen können.

Die Gültigkeit des Isodynamiegesetzes ist bekanntlich nur annähernd und außerdem begrenzt. Man fragt sich, ob es möglich wäre, die Gültigkeit des Gesetzes für einzelne Vorgänge nachzuweisen. Ein Naturgesetz soll auf einen bestimmten Vorgang bezogen werden können. Gibt es also eine Vertretung der verschiedenen Nährstoffe im Körper und erfolgt dieselbe in isodynamen Mengen? Kann z. B. das Eiweiß von den anderen Körpersubstanzen in denjenigen Prozessen vertreten werden, die wir nach dem Vorbild des Muskelprozesses mit „Zerfall“ bezeichnet haben? Kaum. Das Glykogen ist von verhältnismäßig einfacher Struktur. Man würde aber schwerlich dasselbe durch eine andere Substanz beim Muskelprozeß ersetzen können. Die bekannte Organspezifität des Eiweißes schließt überhaupt jede „Vertretung“ aus. Beim Rheinlachs wird das Material der Geschlechtsorgane nicht durch das Muskeleiweiß vertreten, sondern aus den Bausteinen des letzteren aufgebaut. Bei dem „Aufbau“ der Körpersubstanzen werden die Bausteine der verschiedenen Nährstoffe verwertet und somit wird auch eine gegenseitige Vertretung dieser Stoffe möglich, insofern es endogene und den verschiedenen Nährstoffen gemeinsame Bausteine gilt. Die betreffenden Prozesse sind mit oxydativen Spaltungen gekoppelt. Es ist in erster Linie diese Gruppe der Stoffwechselprozesse, die eine Möglichkeit der fraglichen „Vertretung“ darbietet. Als Beispiele solcher Prozesse haben wir schon die Fettbildung aus Kohlehydraten

oder aus Eiweiß und die Kohlehydratbildung aus Eiweiß erwähnt. Wir können außerdem alle diejenigen Erscheinungen anführen, die wir mit dem Ausdruck „die Plastizität des Körpermaterials“ bezeichnet haben — Erscheinungen, die nicht in anderer Weise erklärt werden können, als durch die Annahme eines Zerfalls des betreffenden Ausgangsmaterials — Körpersubstanzen oder Nährstoffe — in Bausteine oder überhaupt intermediäre Stoffwechselprodukte mit nachfolgendem Aufbau der neuen Körpersubstanzen. Die für die betreffenden Synthesen erforderliche Energie wird von gleichzeitigen oxydativen Spaltungen geliefert. In diesem Zusammenhang können auch die oben angeführten Beobachtungen über den Umsatz bei Muskelarbeit nach vorherigem Glykogenschwund (JOHANSSON und KORAEN, KROGH und LINDHARD) erwähnt werden, bei denen nach unserer Meinung eine Resynthese von Glykogen, gekoppelt mit einer oxydativen Fettspaltung, eintritt. Alle diese Vorgänge können selbstverständlich als eine innerhalb gewisser Grenzen stattfindende Vertretung der verschiedenen Körpersubstanzen und Nährstoffen aufgefaßt werden.

Es erübrigt sich also zu untersuchen, inwieweit jene Vertretungen in isodynamen Mengen vor sich gehen. Wenn ein Prozeß, wie die oben erwähnte Fettbildung aus Kohlehydraten, mit Wärmeentwicklung verläuft, ist offenbar eine isodyname Vertretung ausgeschlossen. Das neue Produkt, das das Ausgangsmaterial vertreten sollte, ist mit Aufwand chemischer Energie durch eine oxydative Spaltung eines Teiles des Ausgangsmaterials oder anderen Materials erhalten worden. Nach KROGH und LINDHARD ist die Beteiligung des Fettes an dem Muskelprozeß mit einer Herabsetzung des Nutzeffekts verbunden. Auch in diesem Falle findet keine isodyname Vertretung statt. G. LUSK¹ (1912, 1915) hat die Zuckerbildung aus den einzelnen Aminosäuren eingehend untersucht. Der neu gebildete Zucker wurde als „Extra-Glukose“ nach Verabreichung einer gewissen Dose der zu untersuchenden Aminosäure im Harn phlorrhizindiabetischer Tiere ausgeschieden. Der entsprechende Energieumsatz und die Wärmeentwicklung wurde mittelst der indirekten bzw. der direkten Kalorimetrie bestimmt. Einige Aminosäuren, wie Glykokoll und Alanin, geben beträchtliche Mengen von Zucker, andere, wie Glutaminsäure, weniger. LUSK hebt hervor, daß gerade die ersteren eine beträchtliche Steigerung der Wärmeproduktion und des Energieumsatzes bewirken und daß diese Oxydation nicht die zugeführten Aminosäuren berührt. Die Zuckerbildung ist also mit oxydativer Spaltung von anderem Material, in diesem Fall Fett, gekoppelt. LUSK faßt die Steigerung des Umsatzes als Folge einer „Reizwirkung“ auf die Zellen auf, bemerkt aber, daß die Aminosäuren selbst keine solche Wirkung ausüben. Vom chemischen Gesichtspunkt aus ist die Annahme einer gekoppelten Reaktion jedenfalls einfacher. Es liegt also hier ein interessantes Beispiel einer Kohlehydratbildung aus einem intermediären Stoffwechselprodukt, die mit einer oxydativen Spaltung von Fett gekoppelt ist vor.

Es ist uns nicht möglich gewesen, unter den intermediären Stoffwechselprozessen ein Beispiel für die isodyname Vertretung der Körpersubstanzen und der Nährstoffe zu finden. Das Isodynamiegesetz gibt über den intermediären Stoffwechsel überhaupt keinen Aufschluß. Man fragt sich aber: Wie sind die bekannten Beobachtungen von RUBNER, ATWATER u. a. zu deuten, wenn man nicht die Gültigkeit des Isodynamiegesetzes bis auf die intermediären Umsetzungen erstreckt? Stellen wir uns vor, wir kennen nichts von dem betreffenden Gesetz. Wir bestimmen die Wärmeentwicklung des Körpers im Hunger, bei geringer, bei gewöhnlicher und bei überreichlicher Zufuhr. Wir finden, daß der Umsatz mit der Zufuhr steigt ganz wie bei zunehmender Muskelarbeit. Ohne

¹ G. LUSK, Journ. of Biol. Chem. **13**, 20 (1912, 1915).

etwa betreffend die intermediären Umsetzungen zu präjudizieren, würden wir sagen: Mit der Nahrungszufuhr kommt eine Assimilationsarbeit, deren Umfang von der Menge und der Natur der zugeführten Nahrungsstoffe abhängt, ganz wie das Gehen eine Muskelarbeit herbeiführt, die durch die Länge der Wegstrecke, das Körpergewicht, die Geschwindigkeit usw. bestimmt wird. Die Stoffwechselprozesse im Hunger setzen sich nach der Nahrungszufuhr in unveränderter Weise fort, es kommt aber etwas hinzu — die Assimilationsarbeit.

Es läßt sich nämlich schwerlich annehmen, daß sich die chemischen Prozesse — Zerfall und Resynthese von Körpersubstanzen — in den Muskeln, Drüsen usw. durch die Nahrungszufuhr ändern. Es ist immer aufgefallen, daß der Übergang vom Hungerzustande so glatt verläuft. Daß die Nährstoffe die Körpersubstanzen aus den Umsetzungen verdrängen, ist um so weniger annehmbar, als sie nur in Form von Verdauungsprodukten in diese Umsetzungen eingehen. Durch die Zufuhr dieser Verdauungsprodukte wird sowohl das Material der oxydativen Spaltungen als dasjenige der Resynthese von Körpersubstanzen vermehrt. Die beiden miteinander gekoppelten Prozesse oder vielmehr Gruppen von Prozessen nehmen ebenfalls zu. Wenn die Resynthese der Körpersubstanzen dem Zerfall derselben gleichkommt, stimmen auch die Einkommen mit den Ausgaben des Körpers überein, die Körperbilanzen sind Null und das Nahrungsgleichgewicht ist wieder hergestellt. Ein Vergleich des Energieumsatzes im Hunger mit demjenigen bei Nahrungsgleichgewicht erweist ebensowenig wie die Beobachtungen des intermediären Stoffwechsels eine isodynamie Vertretung der verschiedenen Nährstoffe und Körpersubstanzen.

Das Isodynamiegesetz bezieht sich offenbar zunächst auf die Verhältnisse bei Nahrungsgleichgewicht. Daß eine ausreichende Kost große Schwankungen der Zusammensetzung darbieten kann, ist eine alte Erfahrung. Die ersten Untersuchungen über die Ernährung bei frei gewählter Kost, z. B. diejenige von HULTGREN und LANDERGREN¹ (1889, 1891) ergaben erhebliche Schwankungen der täglichen Zufuhr von den einzelnen Nährstoffen, erwiesen aber zugleich, daß „der Körper innerhalb Perioden von einigen Tagen die Kraftzufuhr mit einer nicht zu verkennenden Regelmäßigkeit abpaßt“. Bei allen täglichen Schwankungen der Kost bleibt also die Kaloriesumme ziemlich unverändert. In den oben erwähnten Untersuchungen von RUBNER (1883, 1894), ATWATER und BENEDICT (1903) erwies sich auch der tägliche Energieumsatz von der Zusammensetzung der Nahrungszufuhr annähernd unbeeinflusst. Es lag unter solchen Verhältnissen sehr nahe, einen kalorischen Nährbedarf anzunehmen, der durch Verbrennung einander in isodynamen Mengen vertretender Körpersubstanzen und Nährstoffe gedeckt wird. Man ist bisweilen so weit gegangen, daß man sich den tatsächlichen Energieumsatz als von diesem Nährbedarf bestimmt vorstellt und dementsprechend die Möglichkeit annimmt, durch Zufuhr eines gewissen Nährstoffes einen anderen Stoff aus dem Umsatz verdrängen und somit „ersparen“ zu können. Man kann den Energieumsatz ziemlich genau voraus berechnen und kann natürlich den erhaltenen Wert als den vorausberechneten kalorischen Nährbedarf bezeichnen. Wenn aber die Voraussetzungen, von denen man bei der Berechnung ausgegangen ist, z. B. durch Zufuhr eines Stoffes, geändert worden sind, muß selbstverständlich die Berechnung neu angesetzt werden.

Man nimmt bei der Berechnung erstens einen gewissen Grundumsatz an, der sich hauptsächlich aus der Größe der Körperoberfläche ergibt. Zweitens fügt man entsprechend der betreffenden Muskel- und Assimilationsarbeit einen

¹) HULTGREN und LANDERGREN, Die Ernährung bei frei gewählter Kost. Hygiea 1889. DIESELBEN, Die Ernährung schwedischer Arbeiter. Stockholm 1891.

Leistungszuwachs hinzu. Dieser wird für die Muskelarbeit von der mechanischen Prästation, für die Assimilationsarbeit von der Menge und Natur der zuzuführenden Nährstoffe bestimmt. Drittens hat man zu beachten, daß sowohl der Grundumsatz als der Leistungszuwachs von dem Nahrungszustand (Stand der Körperdepots) abhängig ist.

Als Beleg können wir die folgenden Beobachtungen anführen: der Zuwachs der CO_2 -Abgabe nach Zuckerzufuhr ist proportional der Dosis, wechselt aber mit den verschiedenen Zuckerarten (JOHANSSON 1908). Der Totalumsatz erweist dasselbe Verhalten (LUSK 1915). Bei Zufuhr von zwei Nährstoffen wie Dextrose und Kasein (GIGON 1909), von zwei Aminosäuren wie Glykokoll und Alanin (LUSK 1915), oder von drei Stoffen, Glykokoll, Dextrose und Fett (LUSK und MURLIN 1915), summieren sich die Wirkungen jedes einzelnen Stoffes. Ebenfalls summieren sich die Wirkung einer Muskelarbeit und diejenige einer damit gleichzeitigen Nahrungszufuhr (JOHANSSON und KORAEN 1902, RUBNER 1910). Die Wirkung einer Zuckerdosis oder einer gewissen mechanischen Prästation beim gewöhnlichen Nahrungszustand und nach Glykogenschwund fällt ganz verschieden aus (JOHANSSON 1904, 1908 und KORAEN 1902, 1904). Der Nutzeffekt bei der Muskelarbeit ist niedriger bei kohlehydratarmer als bei fettarmer Kost (KROGH und LINDHARD 1920)¹.

Nach unserem Schema der Stoffwechselprozesse ist das Nahrungsgleichgewicht dadurch gekennzeichnet, daß die Resynthese der Körpersubstanzen den gleichzeitigen Zerfall derselben kompensiert. Die Resynthese ist mit oxydativen Spaltungen, die die erforderliche Energie gewähren, gekoppelt. Die Bausteine der zugeführten Nährstoffe dienen als Material ebensowohl bei der Resynthese als bei den oxydativen Spaltungen. Stellen wir uns vor, daß wir in einem Fall von Nahrungsgleichgewicht eine gewisse Menge, sagen wir, Kohlehydrate gegen eine isodyname Menge Fett austauschen, so können wir uns gut vorstellen, daß die Resynthesen in unverändertem Umfange fortgehen — ob mit unverändertem Energieaufwand ist dagegen sehr fraglich. Jedenfalls ist das chemische System der Resynthesen und oxydativen Spaltungen verändert worden. Werden die Kohlehydrate vollständig gegen Fett ausgetauscht, tritt der für Glykogenmangel kennzeichnende Nahrungszustand ein, u. a. eine Zuckerbildung aus Eiweiß, der mit einem nicht unbeträchtlichen Energieaufwand verbunden ist.

Die Ergebnisse der oben erwähnten Untersuchungen von ATWATER und BENEDICT erlauben den täglichen Energieumsatz bei kohlehydratreicher Kost mit demjenigen bei fettreicher Kost zu vergleichen. Sowohl die mechanische Prästation, 8stündige Arbeit mit dem Fahrrad-Ergometer, als die Kaloriesumme der täglichen Zufuhr war in den paarweise angeordneten Versuchen praktisch gleich, etwa 4500 Kal. Einen Teil der Kost stellte eine aus Eiweiß, Fett und Kohlehydrat zusammengesetzte Grundkost dar, der Rest, etwa 45%, wurde entweder in Form von Zucker oder Fett verabreicht. Sämtliche Versuche mit fettreicher Kost erwiesen einen höheren Energieumsatz. Der Unterschied war zwar nicht beträchtlich — etwa 5% von der täglichen Energiezufuhr — aber hinreichend, um zu zeigen, daß 1 Kalorie in Form von Kohlehydrat derselben Menge chemische Energie in Form von Fett überlegen ist, wenn es gilt, die für die Resynthesen der Körpersubstanzen notwendige chemische Energie zu liefern. In diesem Zusammenhang sind auch die oben angeführten Beobachtungen von KROGH und LINDHARD (1920) zu erwähnen, daß der Standardumsatz einer Versuchsperson bei einer mittleren Lage (0,80–0,94) des resp. Quotienten

¹ JOHANSSON, KORAEN, GIGON, LUSK, KROGH und LINDHARD, l. c.; LUSK und MURLIN, Journ. of Biol. Chem. 22; RUBNER, Sitz.-Ber. der K. Preuß. Ak. der Wissensch. 16.

ein Minimum aufweist, und daß der Nutzeffekt bei Muskelarbeit proportional mit dem resp. Quotienten zunimmt. Bei den Versuchen von ATWATER und BENEDICT befand sich die Versuchsperson sehr nahe in Nahrungsgleichgewicht. Auch bei den Versuchen mit fettreicher Kost wurden nicht unbedeutliche Mengen Kohlehydrate zugeführt. Die Nahrung war also nicht als „einseitig“ zu bezeichnen. Auch bei einem Nahrungszustand, der als „normal“ angesehen werden kann, findet also nur annähernd eine isodyname Vertretung von den verschiedenen Nährstoffen statt. Bei den Versuchen von KROGH und LINDHARD war die Kost mehr einseitig. Bei den Fettversuchen erwiesen die Versuchspersonen deutliche Zeichen von Glykogenmangel und in den Kohlehydratversuchen fand eine Fettbildung aus Kohlehydrat statt. Der resp. Quotient gibt in diesen Fällen die Größe der Abweichung des Nahrungszustandes von dem „normalen“ an und, wie erwähnt, je nachdem der resp. Quotient sich von der mittleren Lage entfernt, erhöht sich unter im übrigen unveränderten Verhältnissen das Niveau des Energieumsatzes, d. h. nimmt die Abweichung von dem Isodynamiegesetz zu. Das Isodynamiegesetz kann also nie exakt sein. Es gibt aber ein Grenzgebiet, innerhalb welches die Abweichungen als belanglos betrachtet werden können und zugleich der Energieumsatz ein Minimum aufweist — ein Grenzgebiet, das der Zusammensetzung der frei gewählten Kost entspricht. Wenn die Wahl der Nahrungsstoffe nicht absichtlich oder zwangsweise eingeschränkt wird, braucht man praktisch nur mit einem kalorischen Nährbedarf zu rechnen. Das Vorhandensein von anderen Formen von Nährbedarf ist erst im Zusammenhang mit dem Verzicht, freiwillig oder zwangsweise, auf die frei gewählte Kost bekannt geworden.

Die Bausteine der Nährstoffe liefern das für den Aufbau der Körpersubstanzen nötige Material. In einer Reihe sukzessiver oxydativer Spaltungen ergänzt ein anderer Teil jener Bausteine das chemische System, in dem die betreffenden Synthesen und Resynthesen vollbracht werden und liefern dabei die nötige chemische Energie. Dieser intermediäre Stoffwechsel gibt sich beim Menschen meistens sehr wenig zu erkennen. Die Vorgänge im Körper, als ein Ganzes betrachtet, sind energetisch fast ausschließlich als ein Umsatz von chemischer Energie in Wärme evtl. in Wärme + äußere Arbeit aufzufassen. Die Nährstoffe des Menschen werden daher meistens als Heizmaterial gerechnet. Der Nährwert derselben wird dem Brennwert gleichgestellt — eine Berechnung, die für praktische Zwecke genügend und sehr bequem ist. Bei der landwirtschaftlichen Milch- und Fleischproduktion tritt der Aufbau von Körpersubstanzen mehr in den Vordergrund und wird auch bei der Wahl der Futtermittel berücksichtigt. Von dem Gesichtspunkt der chemischen Kinetik aus sind aber diese Synthesen und die Resynthesen der Körpersubstanzen bei den betreffenden Tieren von denen bei Menschen nicht verschieden. Wahrscheinlich würde man daher den Nährwert der Futtermittel in derselben Weise wie denjenigen der menschlichen Nährstoffe im größeren Umfang als bis jetzt berechnen können. Die Bedeutung solcher Berechnungen wird selbstverständlich dadurch eingeschränkt, daß die isodynamen Mengen der verschiedenen Nährstoffe biologisch nie exakt gleichwertig sind. Das Eiweiß kann wenigstens bei den Fleischfressern, wie oben erwähnt, ohne Zusatz von N-freien Nährstoffen als Material sowohl für den Aufbau der Körpersubstanzen als für die damit gekoppelten oxydativen Spaltungen eintreten, macht aber als alleiniges Material bei den letzteren Prozessen den ganzen Verlauf unökonomisch, indem der Umfang der Umsetzungen — der Energieumsatz — erheblich gesteigert wird. In das chemische System der oxydativen Spaltungen lassen sich die Kohlehydrate am leichtesten, d. h. mit dem geringsten Energieaufwand unterbringen, während die Umsetzung von Fett immer eine Kombination mit Kohlehydraten oder (weniger ökonomisch) mit Eiweiß voraussetzt. Das Aufrechterhalten des inter-

mediären Stoffwechsels erfordert also eine aus den erwähnten Stoffen zusammen-gesetzte Nahrung. Da aber einige Bausteine allen Nährstoffen gemeinsam sind, und da die Vorräte (Depots) des Körpers einige Zeit ohne Zufuhr den Umsatz bestreiten können, ist es erklärlich, daß die Zusammensetzung der Kost innerhalb weiter Grenzen wechseln kann.

Die untere Grenze des N-Gleichgewichts¹. Das Eiweiß wurde, nachdem man es als einen Bestandteil der Organe und der Nahrung erkannt hatte, als die wichtigste Voraussetzung des Lebens betrachtet. Die Hauptaufgabe eines Kostreglements war daher eine hinreichende Eiweißzufuhr zu gewährleisten. Die Bedingungen des Nahrungsgleichgewichts, insofern dasselbe vom N-Gleichgewicht aus zu beurteilen ist, wurde zuerst von VOIT untersucht. Wurde dem Versuchstier (Hund) außer Fleisch N-freie Nahrung verabreicht, erwies es sich möglich, das N-Gleichgewicht mit einer erheblich geringeren N-Zufuhr zu erreichen als bei einer ausschließlichen Fleischnahrung. Nach der Meinung VOITS steigert die N-Zufuhr den Eiweißumsatz unter allen Umständen. Die untere Grenze des N-Gleichgewichts wäre daher immer höher als die N-Ausscheidung (0,1—0,2 g/kg beim Menschen) im Hungerzustande zu veranschlagen. Spätere Untersuchungen sowohl bei Menschen als bei Tieren erwiesen aber, daß diese Grenze viel niedriger liegt. In Selbstversuchen konnte SIVÉN (1899) N-Gleichgewicht mit einer täglichen Zufuhr von 4,5 g N oder 28 g Eiweiß bei gewöhnlicher Energiezufuhr, 41 Kal./kg, erreichen. Die Versuche SIVÉNS sind zwar als „Laboratoriumsversuche“ zu betrachten, wurden aber von CHITTENDENS (1904) bestätigt. Die Versuchspersonen CHITTENDENS — 26 Männer, Gelehrte, Sanitätspersonal, ausgewählte „Athleten“ der Studentenschaft — schränkten während der Beobachtungsperiode, 5—9 Monate, freiwillig ihren Eiweißkonsum ein. Die tägliche N-Ausscheidung im Harn betrug durchschnittlich 7,5—8,8 g (0,12—0,13 g/kg), was etwa 56—67 g Eiweiß in der Kost entspricht. Die Versuchspersonen verrieten die ganze Zeit ihre gewöhnliche Arbeit. Nach einer anfänglichen Gewichtseinbuße behaupteten sie ihr Gewicht und erklärten, sie gewannen an körperlicher Kraft. Von HINDHEDE (1914) sind zwei ähnliche Versuchsreihen, jede 98 Tage mit etwa 26 g Eiweiß pro Tag, mitgeteilt worden. Um eine so niedrige N-Zufuhr wie in den obigen Versuchsreihen bei hinreichender Energiezufuhr zu erreichen, muß die Wahl der Nahrungsstoffe eingeschränkt werden. Die Versuchspersonen HINDHEDES bekamen nur Brot, Kartoffel, Margarine, Äpfel, Milch. Bei dem Versuch SIVÉNS wurde sogar das Brot fortgelassen. Es liegt auf der Hand, daß die Eiweißzufuhr mit einer kalorisch hinreichenden Kost, wenn nicht besondere Maßregeln getroffen werden, immer größer ist als in den obigen Versuchen. Man kann daher mit TIGERSTEDT (1909) die Frage stellen, „ob es überhaupt notwendig ist, eine bestimmte Zahl für die tägliche Eiweißzufuhr anzugeben“. Nach PETRÉN (1923) ist es möglich, N-Gleichgewicht mit einer täglichen Zufuhr von 1,6—2,3 g N bei Diabeteskranken zu erreichen und zwar bei einer Energiezufuhr von 1400—1600 Kal. pro Tag, die offenbar ungenügend ist, einen Gewichtsverlust zu verhüten.

Spezifischer N-Hunger². Wenn man das Eiweiß möglichst vollständig aus der Kost ausschließt und die N-freie Zufuhr isodynam vermehrt, tritt spezifischer N-Hunger ein (LANDERGREN 1902): In etwa 4 Tagen sinkt die N-Ausscheidung bis auf 3—4 g/Tag, entsprechend etwa $\frac{1}{4}$ des gewöhnlichen N-Umsatzes. Wie VOIT schon gezeigt hatte, wird der Eiweißumsatz in erster Linie von der Eiweiß-

¹ SIVÉN, Skand. Arch. f. Physiol. 10; CHITTENDENS, Physiol. economy in nutrition Newyork, 1904; HINDHEDE, Skand. Arch. f. Physiol. 31; PETRÉN, Wien. med. Wochenschr. 73. ² LANDERGREN, Skand. Arch. f. Physiol. 14; ANDERSSON, Ib.; CEDERCRUTZ, Beitr. zur Kenntnis des Stickstoffwechsels in der Frühperiode der Syphilis. Breslau 1902; RUBNER, Arch. f. Hyg. 66.

zufuhr bestimmt. Wenn letzterer ausgeschlossen wird, gibt die N-Ausscheidung den Umsatz des Körpereiwisses allein an. Nach RUBNER (1908) stellt die N-Ausscheidung beim spezifischen N-Hunger die Abnutzungsquote des N-Umsatzes dar, während die N-freien Nährstoffe den „dynamogenen“ Anteil des gewöhnlichen N-Umsatzes ersetzen. Nach dieser Anschauung läßt sich der Eiweißzerfall in den Zellen in gewissen Quoten verteilen, die je nach der wechselnden Zufuhr ein- und ausgeschaltet werden. Mit dem von uns gewählten Vorbild der Stoffwechselprozesse hängt der Zerfall der einzelnen Körpersubstanzen nur mit dem Tätigkeitsgrad der betreffenden Organe zusammen. Die speziellen Organ-substanzen werden aber gleichzeitig resynthetisiert und diese Resynthese, die mit oxydativen Spaltungen der Zerfallsprodukte verbunden ist, wird von der Zufuhr beeinflußt. Die N-Ausscheidung beim spezifischen N-Hunger ebensowohl als beim vollständigen Hunger gibt nicht die ganze Eiweißmenge an, die sich an den betreffenden Prozessen beteiligt hat, sondern nur denjenigen Anteil derselben, der nach dem Zerfall nicht resynthetisiert worden ist. Beim spezifischen N-Hunger gewähren hauptsächlich die zugeführten N-freien Nährstoffe das für die mit den Resynthesen gekoppelten oxydativen Spaltungen notwendige Material. Beim vollständigen Hunger stammt dieses Material ausschließlich aus den Bausteinen der eben zerfallenen Körpersubstanzen. Wenn die Resynthesen mit den gekoppelten Reaktionen in loco und unmittelbar nach dem Zerfall stattfänden, würden die Endprodukte der oxydativen Spaltungen ausschließlich aus dem zugeführten Material stammen. Wir wissen aber, daß bei der Muskelkontraktion ein Teil der gebildeten Milchsäure aus den Bildungsstätten entfernt wird und sogar ins Blut übergeht. In dieser Weise wird es erklärlich, daß man den Körper ausschließlich mit N-freien Stoffen nie in Nahrungsgleichgewicht bringen kann.

Beim Aussetzen der Eiweißzufuhr stellt sich die N-Ausscheidung nicht unmittelbar auf das charakteristische niedrige Niveau ein. Bei einem Versuch LANDERGRENS war der Verlauf (mit dem letzten Normaltag beginnend): 12,8, 8,9, 5,2, 4,3, 3,8 g N im Harn. Geht man von einer reichlichen N-Zufuhr aus, dauert die Einstellung noch länger, wie aus den Versuchen von THOMAS¹ (1910) und KINBERG² (1911) hervorgeht.

Den gleichen Verlauf der N-Ausscheidung haben wir schon beim Übergang vom gewöhnlichen Nahrungszustand zum vollständigen Hunger und bei den VORTSchen Versuchen über die Einstellung auf N-Gleichgewicht bei wechselnden Fleischmengen kennen gelernt. Mehrere Tage nach dem Aussetzen der Eiweißzufuhr werden die oxydativen Spaltungen der N-haltigen Bausteine des Körpermaterials und somit auch die Resynthesen desselben von der eben vorhergehenden Eiweißzufuhr beeinflußt. Die kontinuierliche Abnahme der N-Ausscheidung während dieser Tage gibt den Verbrauch der oben erwähnten „Eiweißdepots“ an. In der Tat gründet sich die Annahme eines „Eiweißdepots“ ebenso wie die Annahme eines „Glykogendepots“ zunächst auf Beobachtungen dieser Art, obwohl das letztere außerdem chemisch und histologisch identifiziert worden ist. LANDERGREN meinte, man könnte die Annahme eines Eiweißdepots mit der Annahme einer „allmählichen Adaptation der Zellen für die jeweilige Eiweißzufuhr“ ersetzen.

Nach dem Vorschlag von LANDERGREN hat man sich der Methode des spezifischen N-Hungers bedient, um den Einfluß z. B. der Behandlung mit Quecksilber oder Jodkalium (CEDERCREUTZ 1902) oder mit Thyreoidea-tabletten (ANDERSSON 1903) auf den Eiweißumsatz zu untersuchen.

Einseitige Fett- oder Kohlehydratzufuhr. Im Anschluß an die Untersuchungen über den spezifischen N-Hunger beobachtete LANDERGREN die Wirkung einer

¹ THOMAS, Arch. f. Physiol. Suppl. 1910. ² KINBERG: Skand. Arch. f. Physiol. 25 (1911).

einseitigen Fett- oder Kohlehydratzufuhr. Die letztere unterscheidet sich nicht vom N-Hunger. Die einseitige Fettzufuhr dagegen erweist sich als ein bedeutender Eingriff. Nach dem gleichzeitigen Aussetzen des Eiweißes und der Kohlehydrate in der Kost nimmt die N-Ausscheidung im Harn während des ersten Tages ab, erreicht aber den zweiten und den dritten Tag eine vorübergehende Steigerung. Befindet sich die Versuchsperson im N-Hunger, so fängt die N-Ausscheidung im Harn nach dem Aussetzen der Kohlehydrate an zu steigen. Die N-Ausscheidung beim vollständigen Hunger zeigt ebenfalls eine Steigerung den zweiten und den dritten Tag, die man mit der Abnahme des Glykogenvorrats in Zusammenhang gebracht hat (PRAUSNITZ¹ 1892). Auf Grund dieser Beobachtungen nahm LANDERGREEN außer einem Minimumbedarf an Eiweiß, der etwa 3 g N pro Tag entspricht, einen Bedarf an Kohlehydraten an, der bei mangelnder Kohlehydratzufuhr durch eine Kohlehydratbildung aus Eiweiß, nicht aber durch einen Fettumsatz gedeckt werden kann. In dieser Weise wird nach LANDERGREEN die Überlegenheit der Kohlehydrate über Fett als „Eiweißersparer“ erklärlich. Offenbar spielen die Kohlehydrate bei der Resynthese des Körpereiwisses eine sehr bedeutende Rolle und die wichtigste Erscheinung bei der einseitigen Fettzufuhr, die Azidose, ist tatsächlich auf mangelnde Kohlehydratzufuhr zurückzuführen.

Azidosis. Kohlehydrathunger². Mit dem Ausdruck Azidosis bezeichnet man nach NAUNYN zunächst die Anhäufung von β -Oxybuttersäure und von den aus derselben entstandenen Azetonkörpern im Organismus. Dieser Zustand ist als eine Folge von Kohlehydratkarenz erkannt beim Diabetes (EBSTEIN 1882) und bei gesunden Menschen (ROSENFELD 1885, HIRSCHFELD 1895). Die Bedeutung der Azidosis und speziell diejenige der β -Oxybuttersäure beim Coma diabeticum wurde von STADELMAN (1883) und von MINKOWSKY (1884) nachgewiesen. Quantitativ wird die Azidosis durch die Gesamtmenge der Azetonkörper (als β -Oxybuttersäure berechnet) bestimmt, die pro Tag im Harn ausgeschieden werden. LANDERGREEN (1910) hat die letzten zwei Tage bei einer sechstägigen Kohlehydratkarenz (mit Marschieren 20000—30000 Schritte pro Tag) eine Azidosis von 28 bzw. 42 g β -Oxybuttersäure bei einem gesunden, jungen Manne beobachtet. Ein Selbstversuch von FORSSNER (1909) wurde abgebrochen, nachdem die Azidosis zwei Tage die Höhe von 34 bzw. 43 g β -Oxybuttersäure erreicht hatte. Die Voraussetzung der Azidosis ist die Kohlehydratkarenz. Zufuhr von Kohlehydraten hebt sofort eine experimentelle Azidosis auf. Ein Viertel der gewöhnlichen Tagesmenge Kohlehydrate ist meistens mehr als hinreichend. Das Material für die Azetonkörperbildung stammt vor allem aus dem Fett (MAGNUS-LEVY 1899). Die Zufuhr von Nahrungsfett steigert jedesmal eine bestehende Azidosis und zwar mit etwa 1 g pro 10 g Fett (FORSSNER 1909, 1910). Der Verlauf ist noch nicht sicher bekannt. Nimmt man als Vorbild der oxydativen Spaltung der Fettsäuren die „ β -Oxydation“ mit Abspaltung von 2 C-Atomen (KNOOP 1905), so wird die Entstehung der β -Oxybuttersäure aus den höheren Fettsäuren mit gerader Anzahl von C-Atomen (Palmitin-, Stearin- und Ölsäure) erklärlich. Es erübrigt aber noch aufzuklären, in welcher Weise die Beteiligung der Kohlehydrate für die Verbrennung der β -Oxybuttersäure eine notwendige Voraussetzung ist. Die Fettsäuren mit ungerader Anzahl C-Atomen liefern bei sukzessiver β -Oxydation ein Endprodukt, Propionsäure, das in Glukose umgesetzt wird (RINGER 1912) und somit keine Azidosis verursacht. Fettarten mit solchen Fettsäuren lassen sich aber bis jetzt für praktische Zwecke nicht darstellen. Man hat sich gefragt, ob überhaupt Zucker aus Fett im Organismus gebildet werden kann. Einwandfrei ist eine solche Zuckerbildung bis jetzt nie erwiesen worden. Wenn man bedenkt, daß gerade das

¹ PRAUSNITZ, Zeitschr. f. Biol. 29. ² Lit. bei MAGNUS-LEVY, Die Azetonkörper; Ergbn. d. inn. Med. 1 (1908); FORSSNER, Skand. Arch. f. Physiol. 22, 23; LANDERGREEN, Nord. Med. Arch. 1910; KNOOP, HOFMEISTERS Beitr. 6; RINGER, Journ. of Biol. Chem. 14.

Ausschließen der Kohlehydrate aus der Nahrung oder aus dem Umsatz überhaupt, wie beim Diabetes, die Unzulänglichkeit des Fettes erwiesen hat, so erscheint die Annahme einer Zuckerbildung aus Fett sehr unwahrscheinlich. Man hat auch diejenigen im Eiweiß enthaltenen Aminosäuren bestimmt, aus denen Zucker gebildet werden kann und die also der Entstehung einer Azidosis entgegenwirken — antiketogene Wirkung — (L. SCHWARTZ 1900, EMBDEN 1906, LUSK, DAKIN u. a.)¹. Die Untersuchungen über die Entstehung der Azidose haben besonders dazu beigetragen, die Grenzen festzustellen, innerhalb welcher die verschiedenen Nährstoffe einander vertreten können.

Vollwertige und qualitativ unzureichende Eiweißkörper. Schon aus den Untersuchungen von VORT ging es hervor, daß man durch die Zufuhr von Leim, allein oder zusammen mit Fett oder Kohlehydraten, ein Versuchsindividuum nicht in N-Gleichgewicht bringen kann. Der Leim war also mit dem Eiweiß des Fleisches nicht gleichwertig, konnte aber solches Eiweiß in der Kost teilweise ersetzen und somit auch das Körpereiwweiß „ersparen“. Man stellte sich auch lange Zeit vor, daß das zugeführte Eiweiß durch die Verdauung nur löslich gemacht wird, und daß es unmittelbar nach der Aufnahme aus dem Darm regeneriert wird, um dann in der ursprünglichen Form in den Umsatz einzutreten. Nach dieser besonders von LIEBIG vertretenen Ansicht war es sehr fraglich, ob den N-haltigen Spaltungsprodukten, die man im Darminhalt oder nach der künstlichen Verdauung nachweisen konnte, der Nährwert des Eiweißes zukommt. Mit der Entdeckung des Erepsins (COHNHEIM² 1901) wurde es klar, daß die Hauptmasse des zugeführten Eiweißes bis zu Aminosäuren gespalten wird. Unter solchen Verhältnissen ist es gleichgültig, ob das Nahrungseiwweiß in unveränderter Form oder nach vorheriger Spaltung zugeführt wird. Tatsächlich gelang es O. LOEWI³, mit Pankreasverdauungsprodukten bei einem Tier (Hund) N-Gleichgewicht zu erzielen. Dieses Ergebnis wurde in dem folgenden Jahrzehnt von mehreren Forschern bestätigt, und zwar unter der genauesten Kontrolle darüber, daß die zugeführten Produkte nur aus Aminosäuren bestanden (ABDERHALDEN). In den mehrere Wochen umfassenden Fütterungsversuchen wurde nicht nur N-Gleichgewicht, sondern auch eine beträchtliche Zunahme des Körpergewichts des Versuchstieres beobachtet. Damit war es auch einwandfrei erwiesen, daß die verschiedenen Eiweißstoffe des Körpers im Körper selbst aufgebaut werden, und daß der N-Umsatz mit den aus dem Darm aufgenommenen Aminosäuren — den Bausteinen des Eiweißes — anfängt.

Aus den Arbeiten von E. FISCHER, ABDERHALDEN, KOSSEL u. a. war es bekannt, daß in den verschiedenen Eiweißstoffen die einzelnen Aminosäuren in ungleichen Mengen vorhanden sind. Im Leim werden Tyrosin, Tryptophan und Zystin vermißt. Durch die Zufuhr von Gelatin, ergänzt mit den genannten Aminosäuren, gelang es M. KAUFFMANN⁴ (1905) beim Hund und beim Menschen N-Gleichgewicht zu erzielen. Die qualitative Zulänglichkeit einer Nahrung kann, wie von HOPKINS und WILCOCK⁵ (1906) hervorgehoben wurde, in einer bequemeren Weise festgestellt werden als durch die Kontrolle des N-Gleichgewichts. Man wählt für den Versuch wachsende kleine Tiere, z. B. Ratten, die mit dem zu prüfenden Nahrungsgemisch *ad libitum* gefüttert werden und deren Körpergewicht, evtl. Lebensdauer, während der Fütterungsperiode registriert wird. In dieser Weise

¹ Literatur bei MAGNUS-LEVY, Die Azetonkörper. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Berlin 1908. GRAHAM LUSK, Science of Nutrition. Philadelphia 1919. ² COHNHEIM, Zeitschr. f. physiol. Chem. 33 (1901). ³ O. LOEWI, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 48 (1902). ⁴ M. KAUFFMANN, Pflüg. Arch. 109 (1905). Der Versuch wurde nach dem Vorschlag von ZUNTZ angestellt. Ein Versuch, den Leim durch Zusatz von Tyrosin zu ergänzen, war schon 1876 von ESCHER auf die Anregung von HERMANN ausgeführt (zitiert nach TIGERSTEDT S. 423). ⁵ WILCOCK und HOPKINS, Journ. of Physiol. 35 (1906—1907).

untersuchten die genannten Forscher das Zein aus dem Mais, das durch das Fehlen von Lysin (KOSSEL und KUTSCHER¹ 1900) und von Tryptophan (OSBORNE und HARRIS² 1905) gekennzeichnet wird. In einem Nahrungsgemisch, das sich als ausreichend erwiesen hatte, wurde das Eiweißkomponente, Kasein, teils gegen Zein, teils gegen Zein + Tryptophan ausgetauscht. Die Tiere, welche das Nahrungsgemisch mit Zein allein erhielten, lebten im Durchschnitt 19 Tage, diejenigen, welche Zein + Tryptophan bekamen, lebten 32 Tage.

Man hatte somit außer dem Leim noch einen Eiweißstoff gefunden, der sich unzulänglich als N-haltiger Nährstoff erweist und man konnte die Unzulänglichkeit dieser Stoffe auf das Fehlen von gewissen Bausteinen im betreffenden Eiweißmolekül beziehen. Diese Ergebnisse sind in den folgenden Jahren von mehreren Forschern, besonders von ABDERHALDEN, OSBORNE und MENDEL, bestätigt und erweitert worden. Es hat sich dabei erwiesen, daß nicht alle Aminosäuren in der Nahrung unentbehrlich sind. Offenbar können das Glykokoll, das Alanin und das Prolin aus anderem N-haltigem Material im Körper gebildet werden. Die Bedeutung der einzelnen Eiweißstoffe als N-haltige Nährstoffe ist von ihrem Gehalt an den unentbehrlichen Aminosäuren abhängig. Kasein z. B. hat sich trotz des Fehlens von Glykokoll als vollwertig erwiesen.

Die Voraussetzungen einer Resynthese der Körpersubstanzen. Durch die eben erwähnten Untersuchungen ist der Bedarf des Körpers an verschiedenen Aminosäuren statt des früheren Eiweißbedarfes getreten. Man hat die Möglichkeit angeführt, daß eine Aminosäure sich bei einem gewissen Prozeß beteiligt, z. B. daß das Tryptophan ein Vorstadium des Adrenalins darstellt. Man findet aber die betreffende Aminosäure in Eiweißstoffen, die aus Organen stammen, welche mit der Adrenalinbildung in keinem Zusammenhang stehen. Der „Bedarf“ an den einzelnen Bausteinen des Körpereißes läßt sich nach dem oben mehrmals angeführten Stoffwechselschema folgenderweise erklären: In jedem Moment findet ein Zerfall der verschiedenen Körpersubstanzen statt. Man findet in den einzelnen Geweben Enzyme, die speziell für die Eiweißstoffe des Organes eingestellt sind. Der Verlauf dieses Zerfalles tritt deutlich nach der Ausschließung der Blutzufuhr hervor. In Zusammenhang mit der normalen Atmung des betreffenden Organes findet eine Resynthese der speziellen Substanzen statt, die aber nicht ohne einen gewissen Verlust von statten gehen kann. In dieser Weise entsteht der „Bedarf“ an den einzelnen Bausteinen der Körpersubstanzen, der durch die Nahrungszufuhr „gedeckt“ werden kann.

Es läßt sich denken, daß die gewöhnliche Nahrungszufuhr die für diese Resynthesen optimalen Kombinationen von Bausteinen gewährt. Wird aus einer solchen Kombination ein Baustein ausgeschlossen, so fällt die betreffende Resynthese weg. Der Rest der fraglichen Kombination fällt den oxydativen Spaltungen anheim. Diejenigen Strukturelemente, in die der betreffende Eiweißstoff als Bestandteil eingeht, gehen allmählich zugrunde. Die charakteristischen Insuffizienzsymptome, die negative N-Bilanz, das Ausbleiben des Zuwachses, die Abnahme des Körpergewichts usw., werden in dieser Weise erklärlich.

Die einzelnen Eiweißstoffe stellen Verbände von Aminosäuren dar. Man hat versucht, das Vermögen eines solchen Verbandes, den N-Bedarf des Körpers zu decken, zahlenmäßig anzugeben und hat für diese Zahl die Bezeichnung die „biologische Wertigkeit“ eingeführt.

THOMAS³ (1909) geht vom spezifischen N-Hunger (LANDERGREN) aus, bestimmt teils die N-Ausscheidung in diesem Zustande — die Abnutzungsquote (RUBNER) —, teils die

¹ KOSSEL und KUTSCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31** (1900). ² OSBORNE und HARRIS, Journ. of the Americ. chem. soc. **25** (1905). ³ THOMAS, Arch. f. Anat. u. Physiol. Suppl. (1909).

N-Bilanz bei der Zufuhr von der zu untersuchenden Substanz und berechnet die biologische Wertigkeit q folgendermaßen: $q = \frac{\text{Abn.-Quote} + \text{N-Bilanz}}{\text{N-Zufuhr}}$. Die Berechnung setzt offenbar voraus, daß N-Bilanz = $-\text{Abn.-Quote} + q \times \text{N-Zufuhr}$, d. h. daß die N-Bilanz sich mit der Zufuhr linear ändert, was aber nicht zutrifft. Es ist also nicht möglich, einen N-haltigen Nährstoff durch die in dieser Weise berechnete „biologische Wertigkeit“ zu charakterisieren, was offenbar damit zusammenhängt, daß die Abnutzungsquote keine konstante Größe ist. Die praktische Bedeutung dieser Zahlen dürfte auch sehr fraglich sein, da sie keinen Aufschluß darüber geben, wie eine vollwertige Nahrung aus den einzelnen N-haltigen Stoffen zusammenzustellen ist.

Die Bedeutung der einzelnen N-haltigen Nährstoffe für die Eiweißresynthesen im Körper läßt sich zur Zeit nur aus dem Gehalt dieser Stoffe an den verschiedenen Aminosäuren beurteilen im Verein mit Fütterungsversuchen zum Herausprobieren derjenigen Zusätze, welche den betreffenden Stoff „ergänzen“ können.

Quantitativ tritt der Bedarf an Bausteinen für die Resynthese der Eiweißstoffe in den Hintergrund im Vergleich zu dem Bedarf an Material für die oxydativen Spaltungen, die mit den Resynthesen der sämtlichen Körpersubstanzen gekoppelt sind. Dieses Material, das hauptsächlich aus den Bausteinen des Fettes und der Kohlehydrate besteht, hat man speziell als energieliefernd bezeichnet. Die Verbrennung desselben hat man immer scharf von dem Aufbau der Körpersubstanzen unterschieden. Nachdem man aber den Körper nicht länger als eine Wärmemaschine auffassen kann, ist es auch nicht möglich, jene Verbrennung von den Resynthesen zu trennen.

Auch bei den oxydativen Spaltungen im Körper kann man, wie wir schon bei der Besprechung des kalorischen Nährbedarfes hervorgehoben haben, eine optimale Kombination der zu verbrennenden Bausteine beobachten — diejenige nämlich, die den geringsten Energieumsatz veranlaßt. Wir erwähnen die Abnahme des Nutzeffektes bei der Muskelarbeit, die man nach einseitiger Fettzufuhr während 1–2 Tagen beobachten kann, und ebenso die Steigerung des Energieumsatzes nach reichlicher Eiweißzufuhr.

Man kann sich fragen, ob die N-freien Nährstoffe irgendwelche unentbehrlichen Bausteine enthalten. Da es sich erwiesen hat, daß Menschen mit einer praktisch fettfreien Kost ohne jede Ungelegenheit auskommen können (HINDHEDE¹ 1919), ist es kaum anzunehmen, daß die Glycerinester der Fettsäuren unentbehrlich sind. Nach den Versuchen von Mc CALLUM² (1912), FINGERLING³ (1912), RÖHMANN⁴ (1914) muß man auch annehmen, daß der tierische Organismus Phosphatide synthetisch bereiten kann. Was die Kohlehydrate betrifft, haben wir schon ihre Bedeutung zur Verhütung der Azidose angeführt.

In diesem Zusammenhang ist auch die Frage von dem Nährwert des Alkohols zu erwähnen. Der Alkohol in mäßigen Dosen genommen verbrennt im Körper, und zwar ohne den Energieumsatz zu steigern (GEPPERT 1887, BJERRE 1899, ATWATER 1902)⁵. Die oxydative Spaltung des Alkohols muß also mit irgend einem anderen Prozeß gekoppelt sein. Der Zusammenhang ist noch nicht näher bekannt.

Die Vitamine. In Zusammenhang mit den angeführten Untersuchungen über die Vollwertigkeit bzw. die qualitative Unzulänglichkeit der bekannten Nährstoffe hat man sich gefragt, ob es möglich ist, ausschließlich mit diesen Nährstoffen — also mit reinen chemischen Substanzen — nebst Wasser und Mineralstoffen das Nahrungsgleichgewicht und die Funktionstüchtigkeit des tierischen Organismus oder, wie wir sagen würden, die Resynthesen der Körpersubstanzen aufrecht zu erhalten.

¹ HINDHEDE, Skand. Arch. f. Physiol. **39** (1919). ² Mc CALLUM, Journ. of biol. Chem. **13** (1912). ³ FINGERLING, Biochem. Zeitschr. **38** (1912). ⁴ RÖHMANN, Ibid. **64** (1914). ⁵ Lit. TIGERSTEDT, S. 438, 440.

Daß es außer den Nahrungsstoffen im eigentlichen Sinne auch andere Bestandteile unserer Nahrung gibt, welche für das Leben außerordentlich wichtig sind, ist in den letzten zwei Jahrzehnten immer mehr offenbar geworden. Man hat nämlich gefunden, daß gewisse seit alters her bekannte Krankheiten, wie Beriberi, Skorbut, Rachitis, durch eine gewisse qualitative Insuffizienz der Nahrung hervorgerufen werden können — eine Insuffizienz, die nicht auf Mangel an bekannten Nahrungsstoffen bezogen werden kann. Die erste Mitteilung wurde 1897 von EIJKMANN¹ gemacht. Er hatte bei Hühnern eine Krankheit (Polyneuritis gallinarum) beobachtet, die in bezug auf Symptome und Verlauf mit der menschlichen Beriberi übereinstimmte und die mit einer einseitigen Fütterung der Tiere mit geschältem Reis in Zusammenhang stand. Durch Zufuhr von Reiskleie konnten die kranken Tiere geheilt werden, bzw. der Ausbruch der Krankheit verhütet werden. Die Beobachtung EIJKMANN'S wurde in den nächsten Jahren von GRIJNS², HOLST³, FRASER und STANTON⁴ u. a. bestätigt. Daß auch die Beriberi bei Menschen in ähnlicher Weise mit der Reismahlung in Zusammenhang steht, wurde durch umfassende statistische und klinische Untersuchungen allmählich festgestellt⁵.

Aus seinen Beobachtungen folgerte EIJKMANN, daß die Reiskleie, also die äußersten Teile des Reiskornes, welche beim Schälen entfernt werden, eine gewisse wirksame Substanz enthält, die er als ein Antitoxin auffaßt. Er konnte sich nämlich nicht von der geläufigen Meinung frei machen, daß die Beriberi eine durch die Reismahlung veranlaßte Intoxikationskrankheit sei. Daß die Krankheitsursache ein Mangel an einem noch völlig unbekanntem Stoffe ist, wurde zuerst von GRIJNS ausgesprochen. Dieser Stoff, welchen man zur Zeit als Schutzstoff gegen Beriberi bezeichnete, ist, wie EIJKMANN und GRIJNS fanden, löslich in Wasser und in Alkohol und wird durch Erhitzen auf 100° zerstört. Auch andere Naturprodukte, wie frisches Fleisch, Eidotter, eine Bohnenart Katjang-idjoe⁶ (*Phaseolus radiatus*) und Hefe⁷ wurden wirksam gefunden.

Ein sehr wichtiger Fortschritt wurde 1907 von A. HOLST und FRÖHLICH⁸ gemacht, indem sie zeigten, daß auch Skorbut in ähnlicher Weise wie Beriberi bei Tieren hervorgerufen werden kann. Besonders empfindlich erwiesen sich die Meerschweinchen. Die betreffenden Symptome entwickeln sich bei einseitiger Fütterung mit Getreide. Ob dieses geschält oder ungeschält verabreicht wird, ist gleichgültig. Das Entscheidende ist die Abwesenheit des frischen Grünfutters.

Versuche, die wirksame Substanz aus den betreffenden Naturprodukten zu isolieren, sind von C. FUNK⁹ u. a. gemacht worden. Aus Reiskleie stellte FUNK eine kristallinische der Pyramidinreihe angehörige Substanz dar, die sich bei Tauben sehr kräftig antiberiberisch wirksam erwies und die er Beriberi-vitamin nannte. Später erhielt er auch aus Hefe eine derartige Substanz. Es erwies sich aber sehr fraglich, ob jene Substanz den physiologisch wirksamen Faktor darstellt. Die antineuritische Kraft der betreffenden

¹ VIRCHOWS Arch. 148, S. 523; 149, S. 187 (1897). ² Geneesk. Tijdschr. v. Ned. Ind. 1901. ³ Journ. of Hyg. 7, S. 619, 634 (1907). ⁴ Stud. from the Inst. for Med. Research., Fed. Malay States Nr. 10 (1909), Nr. 12 (1911). ⁵ EIJKMANN und VORDERMAN, a. a. O.; HULSHOF POL, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 14, Beih. 3 (1910); BRADDON, The Cause and Prevention of Beriberi. London 1907; FLETCHER, Lancet 1907, II, S. 1776. — FRASER, Lancet 1909, I, S. 451. — ELLIS, Brit. med. Journ. 1909, II, S. 935. — HEISER, Philippine Journ. of Science 6 (1911). — STRONG und CROWELL, Ibid. 7 (1912). ⁶ GRIJNS; HULSHOF POL, a. a. O. ⁷ SCHAUMANN, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 14, Beih. 8 (1910). — ⁸ Journ. of Hyg. 7, S. 619, 634 (1907); Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 72 (1912). ⁹ Journ. of Physiol. 43, S. 395 (1911); 45, S. 75 (1912). — SCHAUMANN, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 16 (1912). — SUZUKI, SHIMAMURA, ODAKE, Bioch. Zeitschr. 43, S. 89 (1912). — ABDERHALDEN und SCHAUMANN, PFLÜGERS Arch. 172 (1918).

Präparate nimmt meistens bei den Reinigungsprozessen ab, und nunmehr wird die Schutzwirkung der Präparate etwaigen Verunreinigungen derselben zugeschrieben. Gegen die Benennung „Vitamin“ hat man daher Einwendungen gemacht. Da die Amin-Natur der fraglichen Stoffe nicht festgestellt ist, hat man andere Bezeichnungen, die nichts präjudizieren, vorgeschlagen, wie „akzessorische Faktoren der Nahrung (HOPKINS), „akzessorische Nährstoffe“ (HOFMEISTER), „Ergänzungsstoffe“ (SCHAUMANN)¹. Das Wort „Vitamin“ hat aber den Vorteil, kurz zu sein und hat sich jetzt eingebürgert. In Übereinstimmung hiermit werden Krankheiten, von denen man annehmen kann, daß sie mit mangelnder Zufuhr von Vitaminen in Zusammenhang stehen, als „Avitaminosen“ bezeichnet (C. FUNK).

HOPKINS (1912) machte die Beobachtung, daß junge weiße Ratten, auf eine aus isolierten chemischen Substanzen bestehende Kost gesetzt, zu wachsen aufhören und schließlich zugrunde gehen. Er fand aber weiter, daß, wenn man möglichst genau gereinigte Substanzen anwendet, die Unzulänglichkeit der Kost in einer verhältnismäßig kurzen Zeit sich zu erkennen gibt. Um diese Kost „suffizient“ zu machen, ist ein sehr geringfügiger Zusatz von Milch erforderlich. Die in der Milch vorhandenen „akzessorischen Faktoren“ sind möglicherweise als ein für gewisse Prozesse notwendiges Material zu betrachten, das im Körper selbst nicht synthetisiert werden kann. In Betracht der äußerst minimalen Mengen, in welchen diese Substanzen wirksam sind, war HOPKINS geneigt, dieselben als eine Art Katalysatoren, Wachstumshormone, aufzufassen. Er hebt hervor, daß das Aussetzen der Milch aus der Versuchskost bei den betreffenden Tieren keine Verminderung der Nahrungsaufnahme herbeiführt. Das Aufhören des Wachstums scheint also einen Wegfall der Fähigkeit, das zugeführte Material zu verwerten, anzudeuten. Ähnliche Beobachtungen waren schon etwa 30 Jahre vorher von LUNIN² (1881) gemacht worden.

MC COLLUM und DAVIS³ fanden (1913), daß eine aus isolierten Substanzen zusammengesetzte Kost (Basalkost) für junge weiße Ratten „suffizient“ wird, wenn man Ätherextrakt von Butter oder von Eidotter zusetzt, daß aber andere Fettarten, wie Schweineschmalz und Olivenöl, in dieser Beziehung wirkungslos sind. Dieser Befund wurde von OSBORNE und MENDEL⁴ bestätigt und erweitert, indem sie zeigten, daß auch Dorschlebertran und Rindstalg wirksam sind, Mandelöl dagegen nicht. Es stellte sich aber heraus, daß die betreffende „fettlösliche“ Substanz in der Tat nicht hinreichend ist, um das Wachstum junger Ratten zu sichern⁵, ein Umstand, der den Beobachtern vorher entgangen war, weil die in der „Basalkost“ eingehenden Substanzen nicht genügend gereinigt waren. MC COLLUM und DAVIS konnten also 1915 zeigen, daß für das Wachstum zwei „akzessorische Faktoren der Nahrung“ notwendig sind, von denen der eine — den sie „fettlöslich A“ nannten — zusammen mit gewissen Fettarten vorkommt, der andere — wasserlöslich B — in Hefe, im Keim und in der Kleie verschiedener Getreidearten und auch in der Milch vorhanden ist — also überhaupt in Naturprodukten, welche sich als „antineuritisch“ wirksam erwiesen hatten.

Wir müssen also mindestens drei verschiedene Vitamine annehmen: fettlösliches, wasserlösliches (auch antineuritisches Vitamin genannt) und anti-skorbutisches Vitamin. DRUMMOND hat die Bezeichnungen Vitamin A, B und

¹ HOPKINS, Journ. of Physiol. 44, S. 425 (1912). — HOFMEISTER, *Ergebn. d. Physiol.* Jahrg. 16, S. 510 (1918). — SCHAUMANN, a. a. O. ² LUNIN, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 5 (1881). ³ Journ. of biol. Chem. 15, S. 167 (1913). ⁴ Journ. of biol. Chem. 15, S. 311 (1913); 16, S. 423; 17, S. 401 (1914); 20, S. 379 (1915). ⁵ MC COLLUM und DAVIS, Journ. of biol. Chem. 23, S. 181 (1915). — FUNK und MACCALLUM, *Ibid.* 23, S. 413 (1915).

C vorgeschlagen. Das Vorkommen dieser wichtigen Substanzen in den verschiedenen Nahrungsmitteln ist Gegenstand umfassender Untersuchungen geworden¹. Die wichtigsten Ergebnisse sind vom Committee upon Accessory Food Factors (Vitamines)² zusammengestellt und werden in Tab. IV (S. 769 und 770) mitgeteilt.

Das fettlösliche Vitamin, Vitamin A, ist bis jetzt nur in Verbindung mit Fett oder Lipoiden bekannt, ist aber mit keinem solchen Körper identisch. Es läßt sich nicht mit Wasser extrahieren, wohl aber mit Äther und anderen fettlösenden Mitteln, aus Pflanzenzellen, doch erst nach Spaltung einer Verbindung mit irgend einer Zellsubstanz³. Nach OSBORNE und MENDEL⁴ wird das Vitamin A bei Erhitzen bis 100° C nicht zerstört, eine Angabe, die später mehrfach bestritten worden ist. HOPKINS hat die Hitzebeständigkeit bestätigt, macht aber auf die große Empfindlichkeit gegen Sauerstoff schon bei Zimmertemperatur aufmerksam. In gehärteten Fetten wird es vermißt.

Das Vitamin A wird in Pflanzen gebildet. Es kommt sowohl in den grünen Teilen vor wie im Keime der Frucht, dagegen nur spärlich in Obst und in Wurzelgewächsen⁵. Daß es in Olivenöl, Leinöl und anderen vegetabilischen Fettarten vermißt wird, hängt wahrscheinlich damit zusammen, daß es in einer Verbindung vorkommt, die bei der Herstellung dieser Produkte nicht gespalten wird. Im Tierkörper kann das Vitamin A offenbar nicht gebildet werden. Es wird aus der Nahrung aufgenommen und in den Geweben zusammen mit Fett abgelagert. Warum es in Schweineschmalz vermißt wird, ist noch nicht aufgeklärt. Im Gekröse- und Nierenfett der Rinder ist es zugegen⁶. Ältere Tiere können sich längere Zeit erhalten ohne Zufuhr von dem betreffenden Vitamin mit der Nahrung als wachsende Tiere. Für stillende Tiere ist eine solche Zufuhr notwendig, um den Bedarf der Jungen zu erfüllen⁷. Sowohl für das Wachstum als für ein längeres Erhalten des Körpergewichts ist die Zufuhr dieses Vitamins unerlässlich. Als ein charakteristisches Zeichen mangelnder Zufuhr hat man eine Augenkrankheit Xerophthalmie bei Ratten und bei Kaninchen beobachtet⁸. Wird fettlösliches Vitamin in irgend einer Form zugeführt, tritt Heilung in wenigen Tagen ein. Eine ähnliche Augenkrankheit ist auch bei Kindern beschrieben, die sich besserten bei Behandlung mit Lebertran⁹. E. MELLANBY¹⁰ (1919) hat bei Hündchen deutliche rachitische Veränderungen erhalten, welche während 3 Monate mit Weißbrot, 200 ccm abgerahmter Milch, 5 g Hefe, 10 ccm Leinöl, 3 ccm Orangensaft und 10 g Fleisch täglich gefüttert wurden. Tiere, die anstatt Leinöl Lebertran, aber übrigens dieselbe Kost erhielten, entwickelten sich normal. Die Ergebnisse seiner Versuche machen es sehr wahrscheinlich, daß es auch ein antirachitisches Vitamin gibt und somit wäre auch Rachitis unter die „Avitaminosen“ zu rechnen. In den letzten 5 Jahren ist die Aufmerksamkeit auf die Bedeutung des Lichtes für die Vitaminbildung inner- oder

¹ Außer den vorher genannten sind u. a. anzuführen: COOPER, Journ. of Hyg. 12 (1913); 14 (1914) und CHICK und HUME, Proc. Roy. Soc., Bd. 90, S. 60 (1917). ² Report on the present state of knowledge concerning accessory food factors (vitamines), Medical Research Committee. Spec. Rep. Ser., Nr. 38 (1919). ³ MC COLLUM, SIMMONDS, PITZ, Amer. J. Physiol. 41, S. 361 (1916). ⁴ Journ. of biol. Chem. 20, S. 379 (1915). — STEENBOCK, BOUTWELL, KENT, Ibid. 35, S. 577 (1918). — HALLIBURTON, PATON, DRUMMOND, Journ. of Physiol. 52, S. 325 (1919). — HOPKINS, Biochem. Journ. 14, S. 725 (1920). ⁵ MC COLLUM und DAVIS, Journ. of biol. Chem. 21, S. 179 (1915). — MC COLLUM und KENNEDY, Ibid. 24, S. 491 (1916). — OSBORNE und MENDEL, Journ. of biol. Chem. 37, S. 187 (1919); 41, S. 549; 42, S. 465 (1920). ⁶ OSBORNE und MENDEL, Journ. of biol. Chem. 20, S. 379 (1914). ⁷ MC COLLUM, SIMMONDS und PITZ, Journ. of biol. Chem. 27, S. 33 (1916). ⁸ OSBORNE und MENDEL, Journ. of biol. Chem. 16, S. 431 (1914); 20, S. 379 (1915). — MC COLLUM und DAVIS, Ibid. 21, S. 179 (1915). — NELSON und LAMB, Americ. Journ. of Physiol. 51, S. 530 (1920). — ⁹ KNAPP, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther. 5, S. 147 (1909). — BLOCH, Ugeskr. f. Laeger 79, S. 309 (1917), Rigshospitalets Börneafdelnings Meddelelser (1918). ¹⁰ Lancet I, S. 856 (1920).

außerhalb des Tierkörpers gerichtet worden. Bei chole- und phytosterinhaltigem Material hat man nach ultravioletter Bestrahlung ein antirachitisches Vermögen beobachten können.

Zwischen dem Gehalt der Nahrungsmittel an Vitamin A und sog. Lipochromen besteht ein gewisser Zusammenhang¹. Die beiden Stoffe sind aber nicht identisch. Nach späteren Untersuchungen ist das Zusammentreffen von reichem Gehalt an Vitamin A und Lipochrom als ein zufälliges zu betrachten.

Das wasserlösliche Vitamin, Vitamin B, ist dialysierbar und auch löslich in Alkohol, dagegen nicht in Äther und anderen fettlösenden Mitteln. Es wird sehr leicht adsorbiert², was die oben angeführten Schwierigkeiten bei der Darstellung vitaminfreier Präparate verursacht hat. Die Substanzen, welche man bei Isolierversuchen erhalten hat, verdanken sehr wahrscheinlich der Adsorbierbarkeit des gesuchten Vitamins ihre Wirksamkeit. Bei Erhitzung wird das Vitamin zerstört, langsam bei 100° C, sehr schnell aber bei 120° C (CHICK und HUME). Wie das Vitamin A ist auch dieses von vegetabilischem Ursprung. In den Körnern der verschiedenen Getreidearten ist das Vitamin vor allem im Keime gesammelt, nicht wie man ursprünglich annahm, in den Schalen (Kleie). Bei Weizen ist der Keim fünfmal und beim Reis zehnmal wirksamer als die Kleie zur Verhütung der Polyneuritis bei Tauben³. Es kommt weiter in Bohnen, Blattgemüse, Kartoffel und Wurzelgemüse, Obst und besonders reichlich in Hefe vor⁴. Unter den animalischen Nahrungsmitteln sind als Träger des fraglichen Vitamins vor allem Eidotter anzuführen. Es kommt weiter in Eingeweiden, wie Leber, Pankreas, Niere, Herz und Gehirn vor, weniger reichlich in Milch und Fleisch und fast gar nicht in Fisch⁵. Das wasserlösliche Vitamin wird in den tierischen Geweben nicht in größeren Mengen aufgespeichert, wenn wir vom Ei absehen. Bei mangelnder Zufuhr treten demzufolge in verhältnismäßig kurzer Zeit die betreffenden Symptome auf: Koordinationsstörungen und Lähmungen, besonders in den hinteren Extremitäten, bei jungen Tieren schon vorher Wachstumstillstand. Die antineuritischen Wirkungen der verschiedenen Naturprodukte hat man bis jetzt hauptsächlich an Hühnern und Tauben, die wachstumsbefördernden an jungen weißen Ratten studiert. Um die Identität derjenigen Faktoren, auf welche diese Wirkungen zu beziehen sind, darzulegen, hat man darauf hingewiesen, daß die beiden Wirkungen bei den verschiedenen Stoffen parallel gehen und in derselben Weise bei Erhitzung, Lösung, Adsorption und Dialyse beeinflußt werden.

Bis jetzt haben die Versuche, die Vitamine aus den verschiedenen Naturprodukten zu isolieren, keinen Erfolg gehabt. Man kann dieselben nur extrahieren und anreichern. Um den relativen Gehalt an Vitamin zu bestimmen, ist man auf das oben angeführte biologische Verfahren angewiesen. Man bestimmt die Menge des betreffenden Stoffes, die erforderlich ist, um Insuffizienzsymptomen vorzubeugen bzw. dieselben zu heilen. Betreffend das Vitamin B hat man ein Verfahren versucht, das den Forderungen einer quantitativen Bestimmung besser entspricht⁶. WILLIAMS hat eine Methode vorgeschlagen, die sich

¹ ROSENHEIM und DRUMMOND, *Lancet* I, S. 862 (1920). — DRUMMOND und COWARD, *Biochem. Journ.* 14, S. 668 (1920). ² CHAMBERLAIN und VEDDER, *Philippine J. Sc. (B)* 6, S. 395 (1911); HARDEN und ZILVA, *Biochem. Journ.* 12, S. 93 (1918). ³ CHICK und HUME, *Proc. Roy. Soc. B.* 90, S. 44, 60 (1917). ⁴ MC COLLUM und Mitarbeiter, *Journ. of biol. Chem.* 23, S. 181 (1915); 24, S. 491 (1916); 28, S. 153, 211 (1916); 29, S. 341, 521 (1917); 30, S. 13 (1917); *Americ. med. assoc.* 68, S. 1379 (1917); OSBORNE und MENDEL, *Journ. of biol. Chem.* 37, S. 187 (1919); 39, S. 29 (1919); 41, S. 451 (1920); 42, S. 465 (1920); WHIPPLE, *Ibid.* 44, S. 175 (1920). ⁵ EDDY, *Journ. of biol. Chem.* 27, S. 113 (1916); OSBORNE und MENDEL, *Ibid.* 32, S. 309 (1917); 34, S. 17, 537 (1918). — ⁶ WILLIAMS, *Journ. of biol. Chem.* 42, S. 259 (1920); EMMET und MABEL STOCKHOLM, *Ibid.* 43, S. 287 (1920); EDDY und STEVENSON, *Ibid.* 43, S. 295 (1920); MC COLLUM und SOUZA, *Ibid.* 44, S. 113 (1920).

auf die Beobachtung gründet, daß das betreffende Vitamin das Wachstum der Hefe befördert. Aus dem zu prüfenden Material wird das Vitamin möglichst vollständig extrahiert. Von dieser Lösung wird eine gewisse Menge zu einer mit Hefesuspension versetzten Nährlösung zugesetzt. Nach Bebrütung 18 Stunden bei 30° C wird die Hefemenge bestimmt. In derselben Weise wird eine Probe ohne Vitaminzusatz behandelt. Der Mehrbetrag an Hefe soll innerhalb gewisser Grenzen der zugeführten Vitaminmenge proportional sein. Der gefundene Mehrbetrag an Hefe, auf 1 g des Ausgangsmaterials berechnet, stellt die „Vitaminzahl“ des Materials dar. Anfangs wurden die betreffenden Hefemengen durch Wägung bestimmt. EMMET und MABEL STOCKHOLM zählen die Hefezellen vor und nach der Bebrütung in hängenden Tropfen. Sie fanden aber, daß der Stoff, welcher das Wachstum der Hefe befördert, weder mit dem antineuritischen Vitamin, das die Taube braucht, identisch ist, noch mit dem wasserlöslichen, für das Wachstum junger Ratten notwendigen Vitamin. Auch SOUZA und MC COLLUM haben die Methode zur Bestimmung des Vitamins B unbrauchbar gefunden. H. v. EULER¹ hat eine Methode angegeben, die gärungsbeschleunigende Wirkung verschiedener tierischen und pflanzlichen Flüssigkeiten in vorläufigen Einheiten auszudrücken und sucht in dieser Weise die tägliche Bilanz der betreffenden „Biokatalysatoren“ festzustellen.

Das antiskorbutische Vitamin², Vitamin C, ist löslich in Wasser und Alkohol (HARDEN und ZILVA, HESS und UNGER) und auch dialysierbar (HOLST und FRÖHLICH). Im Gegensatz zum Vitamin B wird es nicht adsorbiert (HARDEN und ZILVA). Es zeichnet sich weiter dadurch aus, daß es gegen Erwärmung und gegen Eintrocknen sehr empfindlich ist. Bei 60° C verliert Kohl in 1 Stunde etwa 80% von seiner ursprünglichen antiskorbutischen Kraft. Bei 100° C erreicht der Verlust denselben Betrag in 20 Minuten (DOLF und SKELTON). Der Temperaturkoeffizient ist also ziemlich niedrig. Nach HOLST soll die Gegenwart von Zitronensäure das Vitamin widerstandsfähiger gegen Erwärmung machen. Diese Angabe hat sich aber nicht bestätigt. FÜRST³ machte die interessante und von anderen Forschern bestätigte Beobachtung, daß Getreide und Bohnen, welche im gewöhnlichen getrockneten Zustand keine antiskorbutische Wirkung haben, eine solche erhalten, wenn man dieselben in Wasser aufweicht und dann keimen läßt. Das betreffende Vitamin steht also im nächsten Zusammenhang mit den Prozessen in den lebenden Geweben. Es ist in frischen Pflanzenteilen zugegen, aber in sehr verschiedenen Mengen. In Kohlblättern und Rüben hat man es sehr reichlich gefunden. Seit Alters sind die Kruziferen als Antiskorbutika betrachtet worden. In Kartoffeln und Möhren kommt es spärlicher vor. Getrocknete Gemüse haben sich wirkungslos gegen Skorbut erwiesen. Unter Früchten zeichnen sich Orangen und Zitronen als sehr wirksam aus. Das aus westindischen Zitronen bereitete Präparat „Lime juice“ ist indessen ziemlich wirkungslos befunden. Milch und Fleisch sind als Antiskorbutika sehr schwach. Eier und Hefe spielen als Träger des fraglichen Vitamins keine Rolle. Sehr interessant ist die Beobachtung, daß die antiskorbutische Wirkung der Milch von der Fütterung der Kühe abhängig ist⁴. Bei Trockenfütterung wird eine Milch erhalten, die Meerschweinchen gegen Skorbut zu schützen nicht vermag. Werden die Kühe auf die Weide gebracht, liefern sie eine an Vitamin C genügend reiche Milch. Die betreffenden Versuche lassen auch den Schluß zu, daß das aus dem

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. 114, 115 (1921). ² HOLST und FRÖHLICH, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 72, S. 1 (1912); HARDEN und ZILVA, Bioch. Journ. 12, S. 93 (1918); HESS und UNGER, Journ. of biol. Chem. 35, S. 487 (1918); DOLF und SKELTON, Biochem. Journ. 12, S. 448 (1918). ³ Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 72, S. 121 (1912). — ⁴ HESS und Mitarbeiter, Journ. of biol. Chem. 45, S. 229 (1920); DUTCHER und Mitarbeiter, Ibid. 45, S. 119 (1920).

Futter aufgenommene Vitamin nicht im Körper gespeichert wird, sondern sofort in der Milch ausgeschieden wird.

Bemerkenswert ist die ungleiche Empfindlichkeit gegen Mangel an Vitamin C, welche verschiedene Tierarten zeigen. Schon HOLST und FRÖHLICH (1907) fanden, daß Meerschweinchen infolge Skorbut zugrunde gehen, auf eine Kost gesetzt, die bei Tauben Polyneuritis verursacht. Mensch, Affe und Meerschweinchen sind in bezug auf Skorbut besonders empfindlich. Zur Prüfung des Gehalts eines Materials an Vitamin C werden daher fast ausschließlich Meerschweinchen benutzt. MC COLLUM¹ fand junge weiße Ratten normal wachsen mit einer Fütterung, die bei Meerschweinchen Skorbut verursachte. Bei Ratten läßt sich überhaupt Skorbut kaum hervorrufen.

Zu den Avitaminosen ist auch Pellagra gerechnet worden (FUNK). Seit lange hat man diese Krankheit in Zusammenhang mit einer überwiegenden Maismenge in der Kost gesetzt. Nach Untersuchungen von MC COLLUM, GOLDBERGER u. a.² zeichnet sich die übliche Kost in den Pellagraegenden durch Minderwertigkeit des Eiweißes (Mangel an gewissen Aminosäuren), Mangel an Vitamin A und an Natrium, Kalzium und Chlor aus. Mit einer solchen Kost ist es GOLDBERGER³ sogar gelungen, die Krankheit bei Menschen experimentell hervorzurufen. Beim Hund kommt eine dem Pellagra beim Menschen analoge Krankheit (black tongue) vor, die nach UNDERHILL⁴ (1925) auf das Fehlen eines in Zusammenhang mit dem Butterfarbstoff stehenden Faktors zu beziehen ist.

Die für die einzelnen Avitaminosen (Insuffizienzkrankheiten) charakteristischen Gewebsänderungen hat man meistens als Zeichen eines Zerfalls gedeutet, der mit dem Abgeben des fraglichen Vitamins in Zusammenhang steht. Das Vitamin selbst dient, stellt man sich vor, als Material z. B. einer Hormonbildung. Statt aber verschiedene Plätze für die Ablagerung und für die Verwendung des betreffenden Vitamins anzunehmen, kann man demselben *in loco* die Rolle eines exogenen Bausteines bei der Resynthese einer gewissen Körpersubstanz erteilen. Die bekannten Gewebsänderungen würde man unter solchen Verhältnissen mit dem Ausbleiben jener Resynthese in Zusammenhang stellen.

¹ MC COLLUM und PITZ, Biol. Chem. **31**, S. 229 (1917). ² MC COLLUM und GRIMMOND, Journ. of biol. Chem. **32**, S. 29, 181, 347 (1917); **33**, S. 55, 303 (1918); GOLDBERGER und Mitarbeiter, Journ. of the Americ. med. assoc. **71**, S. 944 (1918). ³ Arch. of internat. med. **25**, S. 451 (1920). ⁴ FRANK P. UNDERHILL, Publ. Health Rep. U. S. Publ. Health Service (1925).

Tabelle I. Nahrungsmittel¹.

1. Animalische Nahrungs- mittel	1000 Teile enthalten						Verhältnis von 1 : 2 : 3		
	1 Eiweiß und Extraktivstoffe	2 Fett	3 Kohlenhydrate	4 Asche	5 Wasser	6 Abfälle	1	: 2	: 3
a) Fleisch ohne Knochen:									
Fettes Rindfleisch ²	183	166		11	640		100	90	0
Mittelfettes Rindfleisch	196	98		18	688		100	50	0
Rindfleisch (Beaf) ²	190	120		18	672		100	63	0
Mittelfettes, gesalzenes Rindfleisch	218	115		117	550		100	53	0
Kalbfleisch	190	80		13	717		100	42	0
Pferdefleisch, gesalzen und ge- räuchert	318	65		125	492		100	20	0
Geräucherter Schinken	255	365		100	280		100	143	0
Schweinefleisch, gesalzen und ge- räuchert ³	100	660		40	130		100	660	0
Fleisch von Hasen	233	11		12	744		100	5	0
„ „ fetten Haushühnern	195	93		11	701		100	48	0
„ „ Rebhühnern	253	14		14	719		100	6	0
„ „ Wildenten	246	31		12	711		100	13	0
b) Fleisch mit Knochen:									
Fettes Rindfleisch ²	156	141		9	544	150	100	90	0
Mittelfettes Rindfleisch ²	167	83		15	585	150	100	49	0
Schwach gesalzenes Rindfleisch	175	93		85	480	167	100	53	0
Stark gesalzenes Rindfleisch	190	100		100	430	180	100	53	0
Hammelfleisch, sehr fett	135	332		8	437	88	100	246	0
„ „ mittelfett	160	160		10	520	150	100	100	0
Schweinefleisch, frisch, fett	100	460		5	365	70	100	460	0
„ „ gesalzen, fett	120	540		60	200	80	100	450	0
Geräucherter Schinken	200	300		70	340	90	100	150	0
c) Fische:									
Flußaal, frisch (ganze Fische)	89	220		6	352	333	100	246	0
Lachs „ „ „	121	67		10	469	333	100	56	0
Strömling „ „ „	128	39		11	489	333	100	31	0
Scholle „ „ „	145	14		11	580	250	100	9	0
Flußbarsch, „ „ „	100	2		8	440	450	100	2	0

¹ Die in dieser Tabelle aufgeführten Zahlen sind der Hauptsache nach teils den Zusammenstellungen von ALMÉN und teils den von KÖNIG entlehnt. Als „Abfälle“ werden hier diejenigen Teile der Nahrungsmittel bezeichnet, welche bei der Zubereitung der Speisen verloren gehen oder überhaupt vom Körper nicht ausgenutzt werden. Als solche sind also z. B. Knochen, Haut, Eierschalen und bei den vegetabilischen Nahrungsmitteln die Zellulose zu nennen. ² Fleisch, wie es in Schweden gewöhnlich auf dem Markte gekauft wird. ³ Schweinefleisch, hauptsächlich von Brust- und Bauchteilen, wie es in der „Trockenportion“ der Soldaten in Schweden vorkommt.

	1000 Teile enthalten						Verhältnis von 1 : 2 : 3		
	1	2	3	4	5	6	1	: 2	: 3
Dorsch, frisch (ganze Fische) . .	86	1		8	455	450	100	1	0
Hecht „ „ „ . .	82	1		6	461	450	100	1	0
Hering, gesalzener „ „ . .	140	140		100	280	340	100	100	0
Strömling, gesalzener (ganze Fische)	116	43		107	334	400	100	37	0
Lachs (Seitenstücke), gesalzen .	200	108		132	460	100	100	54	0
Kabeljau (gesalzener Schellfisch)	246	4		178	472	100	100	1	0
Stockfisch (getrockneter Leng) .	532	5		106	257	100	100	1	0
„ (getrockneter Dorsch) . . .	665	10		59	116	150	100	1	0
Fischmehl aus Gadusarten . . .	736	7		87	170		100	1	0
d) Innere Organe (frisch).									
Gehirn	116	103		11	770		100	89	6
Leber von Rindern	196	56	11	17	720		100	28	0
Herz von Rindern	184	92		10	714		100	50	0
Herz und Lungen von Hammeln	163	106		10	721		100	65	0
Niere von Kälbern	221	38		13	728		100	17	0
Zunge von Ochsen (frisch) . . .	150	170		10	670		100	113	0
Blut verschiedener Tiere (Mittel- zahlen)	182	2		9	807		100	1	0
e) Andere animalische Nahrungsmittel.									
Mettwurst (sog. Soldatenmett- wurst)	190	150		50	610		100	79	0
Mettwurst (zum Braten)	220	160		55	565		100	73	0
Butter	7	850	7	15	119		100	12100	100
Schweineschmalz	3	990			7		100	33000	0
Fleischextrakt	304			175	217				
Kuhmilch (volle Milch)	35	35	50	7	873		100	100	143
„ (abgerahmte Milch)	35	7	50	7	901		100	20	143
Buttermilch	41	9	38	7	905		100	22	93
Rahm	37	257	35	6	665		100	695	95
Käse (Fettkäse)	230	270	40	60	400		100	117	17
„ (Magerkäse)	334	66	50	50	500		100	19	15
Molkenkäse (Mysost) mager . . .	89	70	456	56	329		100	79	512
Hühnereier (ganze Eier)	106	93	4	8	654	135	100	88	4
„ (ohne Schalen)	122	107	5	10	756		100	88	4
Eidotter	160	307		13	520		100	192	0
Eierweiß	103	7	7	8	875		100	7	7
2. Vegetabilische Nahrungsmittel.									
Weizen (Samen)	123	17	676	18	140	26	100	14	549
Weizenmehl (fein)	110	10	740	8	120	12	100	11	654
„ (sehr fein)	92	11	768	3	120	6	100	12	835
Weizenkleie	150	39	439	50	130	192	100	26	292
Weizenbrot (frisch)	88	10	550	17	330	5	100	11	625
Nudeln	90	3	768	8	131		100	3	853
Roggen (Samen)	115	17	688	18	140	22	100	15	600
Roggenmehl	115	15	720	20	110	20	100	13	626
Roggenbrot (trocken)	114	20	725	15	110	16	100	18	634
„ (frisch, gröberes)	77	10	480	16	400	17	100	14	623
„ (frisch, feineres)	80	14	514	11	370	11	100	18	634
Gerste (Samen)	111	21	654	26	140	48	100	19	589

	1000 Teile enthalten						Verhältnis von 1 : 2 : 3		
	1	2	3	4	5	6	1	: 2	: 3
Gerstengraupen	110	10	720	7	146	7	100	9	654
Hafer (Samen)	117	60	563	30	130	100	100	51	481
Hafergraupen	140	60	660	20	100	20	100	43	471
Mais	101	58	656	17	140	28	100	57	662
Reis (entschälter Kochreis)	70	7	770	2	146	5	100	19	1100
Schminkbohnen	232	21	537	36	137	37	100	9	231
Erbsen (gelbe oder grüne, trocken)	220	15	530	25	150	60	100	7	240
Erbsenmehl (fein)	270	15	520	25	125	45	100	6	192
Kartoffeln	20	2	200	10	760	8	100	10	1030
Kohlrüben	14	2	74	7	893	10	100	14	529
Möhren (gelbe Rüben)	10	2	90	10	873	15	100	20	900
Blumenkohl	25	4	50	8	904	9	100	16	200
Weißkraut	19	2	49	12	900	18	100	11	258
Schnittbohnen	27	1	66	6	888	12	100	4	244
Spinat	31	5	33	19	908	8	100	16	106
Kopfsalat	14	3	22	10	944	7	100	21	157
Gurken	10	1	23	4	956	6	100	10	230
Radieschen	12	1	38	7	934	8	100	8	317
EBbare Pilze, frisch (Mittelzahlen)	32	4	60	9	877	18	100	12	188
EBbare Pilze, lufttrocken (Mittelzahlen)	219	25	412	61	160	123	100	12	188
Äpfel und Birnen	4		130	3	832	31	100		3250
Verschiedene Beeren (Mittelzahlen)	5		90	6	849	50	100		1800
Mandeln	242	537	72	29	54	66	100	222	30
Kakao	140	480	180	50	55	95	100	243	129

Tabelle II. Malzgetränke.

1000 Gewichtsteile enthalten	Wasser	Kohlen- säure	Alkohol	Extrakt	Eiweiß	Zucker	Dextrin	Säure	Glycerin	Asche
Porter	871	2	54	76	7	13	—	3	—	4
Bier (Schwedisches „Sötöl“)	887		28	—	15	65	—	—	—	5
Bier (Schwedisches Exportbier)	885		32	—	7	73	—	—	—	3
Schenkbier	911	2	35	55	8	10	31	2	2	2
Lagerbier	903	2	40	58	4	7	47	1,5	2	2
Bockbier	881	2	47	72	6	13	—	1,7	—	3
Weißbier	916	3	25	59	5	—	—	4	—	2
Schwedisches „Svagdricka“	945	—	22	—	7	23	—	—	—	3

Tabelle III. Weine und andere alkoholische Getränke.

1000 Gewichtsteile enthalten	Wasser	Alkohol Vol. p. m.	Extrakt	Zucker	Säure und Weinstein	Glyzerin	Asche	Kohlen- säure Vol. p. m.
Bordeauxweine	883	94	23	6	5,9		2,0	} 60—70
Rheingauweißweine	863	115	23	4	5,0		2,0	
Champagner	776	90	134	115	6,0	1,0	1,0	
Rheinwein, moussierend	801	94	105	87	6,0	1,0	2,0	
Tokayer	808	120	72	51	7,0	9,0	3,0	
Sherry	795	170	35	15	5,0	6,0	5,0	
Portwein	774	164	62	40	4,0	2,0	3,0	
Madeira	791	156	53	33	5,0	3,0	3,0	
Marsala	790	164	46	35	5,0	4,0	4,0	
Schwedischer Punsch	479	263		332				
Branntwein		460						
Französischer Kognak		550						
Liköre		442—590		260—475				

Tabelle IV. Die gewöhnlichen Nahrungsmittel als Träger der Vitamine. (Nach Medical Research Committee.)

	Fettlösliches oder anti- rachitisches Vitamin	Wasserlös. oder anti- neuritisches Vitamin	Anti- skorbuti- sches Vitamin
Fette:			
Butter	+++	0	
Rahm	++	0	
Lebertran	+++	0	
Schaffett	++		
Rindstalg	++		
Erdnußöl	+		
Schweineschmalz	0		
Olivenöl	0		
Baumwollsesamenöl	0		
Kokosöl	0		
Kokosbutter	0		
Leinöl	0		
Fischöl, Walöl, Heringöl	++		
Gehärtetes Fett	0		
Nußbutter	+		
Fleisch, Fisch:			
Rind, Schaf	+	+	+
Leber	++	++	+
Niere	++	+	
Herz	++	+	
Gehirn	+	++	
Kalbbröschen	+	++	
Fisch, mager	0	kaum	
„ fett (Lachs, Hering)	++	„	
„ Laich	+	++	
Büchsenfleisch	?	kaum	0

	Fettlösliches oder anti- rachitisches Vitamin	Wasserlös- oder anti- neuritisches Vitamin	Anti- skorbuti- sches Vitamin
Milch, Käse:			
Vollmilch, frisch	++	+	+
„ getrocknet	+	+	wenig
„ gekocht		+	„
„ kondensiert, mit Zucker	+	+	„
„ abgerahmt	0	+	+
Käse, fett	+		
„ mager	0		
Eier:			
Eier, frisch oder getrocknet	++	+++	0
Getreide, Hülsenfrüchte:			
Weizen, Mais, Reis, ungeschält	+	+	0
do. Keim	++	+++	0
do. Kleie	0	++	0
Weißes Mehl, polierter Reis	0	0	0
Custard powder (Eierersatz)	0	0	0
Leinsamen, Hirse	++	++	0
Erbsen, getrocknet		++	0
Erbsenmehl		0	0
Sojabohnen	+	++	0
Gekeimtes Getreide und Erbsen	+	++	++
Gemüse:			
Kohl, frisch	++	+	+++
„ „ gekocht		+	+
„ getrocknet	+	+	kaum
Rübensaft			+++
Lattich	++	+	
Spinat, getrocknet	++	+	0
Möhren, frisch	+	+	+
„ getrocknet	wenig		
Kartoffel	+	+	+
Schnittbohnen			++
Zwiebel, gekocht			+
Zitronensaft, frisch			+++
„ konserviert			wenig
Orangensaft			+++
Himbeer			++
Apfel	kaum	+	+
Bananen	+	+	wenig
Tomaten, konserviert			++
Nüsse	+	++	
Verschiedenes:			
Hefe, trocken		+++	
„ autolytisch		+++	0
Fleischextrakt	0	0	0
Malzextrakt		+	
Bier		0	0

Nachträge und Berichtigungen¹.

Ad S. 9. Neuerdings nimmt TRAUBE auf Grund von Versuchen von T. TOMITA an, daß im lebenden Gewebe wasserlösliche Stoffe beim Vordringen den Wasserweg benutzen, während schwer lösliche des Lipoidweges sich bedienen, wobei sich dann Beziehungen zwischen Vordringen und Oberflächenspannung geltend machen (Bioch. Zeitschr. 153, 335 u. 358, 1924).

Ad S. 16. Verschiedene Forscher sind bemüht gewesen, die Verteilung von Salzbestandteilen innerhalb des Tierkörpers in Beziehung zu der Nichtdiffusibilität des Eiweißes oder anderer Stoffe zu setzen, und neuerdings versucht L. MICHAUD die Tatsache, daß Ödemflüssigkeiten 7–20% mehr Chlor enthalten als das Blut, während das Blut reicher an Eiweiß ist, durch das Vorhandensein eines DONNAN-Gleichgewichtes zu erklären. Die nach dem DONNAN-Gesetz zu erwartende Vermehrung der Kationen auf der Seite des nicht diffundierenden Kolloids ist bereits von anderen Autoren betont worden (VIRCHOWS Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 254, 710, 1925).

Ad S. 39. Nach WILLSTÄTTER und Mitarbeitern gelingt es am besten, die Saccharase in der Weise zu reinigen, daß die gepreßte Hefe zunächst bei 30° mit Toluol abgetötet und von der entstandenen Lösung geschieden wird, worauf die feste Masse bei 30° autolysiert und das Enzym mit Kaolin aufgenommen und aus dem Kaolin mit Diammoniumphosphatlösung eluiert wird (Zeitschr. f. physiol. Chem. 147, 248 (1925)).

Ad S. 39. Zeile 14 von oben steht HOFMEISTER; soll WILLSTÄTTER sein.

Ad S. 71. Anknüpfend an das auf dieser Seite von Peptidbindungen und Peptidanhidriden Gesagte sind hier auch einige Untersuchungen von MAX BERGMANN zu erwähnen. Zur Prüfung der Frage, in welcher Weise die Hydroxyl- und Karboxylgruppen einer Oxyaminosäure an der Dipeptidbildung beteiligt sein können, haben BERGMANN und A. MICKLEY (Zeitschr. f. physiol. Chem. 140) gezeigt, daß man — ausgehend von dem Benzoylserin (mit N-Bindung) über dessen Methylester mit gewissen Zwischenstufen — zu einem zweiten Benzoylserin gelangen kann, welches das Benzoyl nicht am Stickstoff, sondern am alkoholischen Sauerstoff gebunden trägt. Mitten zwischen diesen beiden steht ein drittes Dipeptid, das Benzoyloxazolinpeptid, und dementsprechend kann man nach BERGMANN zwischen den folgenden 3 Dipeptidtypen, nämlich Amido-

peptid, $\text{RCO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C} \cdot \text{COOH}$, Esterpeptid $\text{RCO} \cdot \text{O} \cdot \text{CH} \cdot \text{C}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ und Oxazolinpeptid $\text{CH} \cdot \text{C} \cdot \text{COOH}$ unterscheiden. Von besonderer Bedeutung ist die gene-

$$\begin{array}{c}
 \text{O} \quad \text{N} \\
 | \quad | \\
 \text{C} \cdot \text{R}
 \end{array}$$

¹ Diese Nachträge enthalten einen kurzen Bericht einiger Arbeiten, die erst nach der Ablieferung der Manuskripte der einzelnen Kapitel den Verfassern zugänglich oder bekannt geworden sind und welche zur Vervollständigung oder Berichtigung der entsprechenden Stellen im Texte dienen sollen.

tische Beziehung dieser Peptide zueinander und ihre Instabilität, indem das Oxazolinpept'd in einem sauren Medium leicht in das Esterpeptid und dieses in einem alkalischen Medium in das Amidopeptid übergeht. Die Versuche, entsprechende Umlagerungen des Glyzyl-d,l-serins zu bewirken, führten zu der Bildung von 2 isomeren Anhydroglyzyl-d,l-serinanhydriden, welche neue Typen von Dipeptidanhydriden repräsentieren. BERGMANN findet es wahrscheinlich, daß Oxazoline obiger Art oder analoge instabile Ringsysteme an dem Aufbau natürlicher Proteine beteiligt sind.

Ad S. 72. Schon vor mehreren Jahren (1916) hat R. O. HERZOG hervorgehoben, daß die Bausteine der Proteine durch Nebervalenzen zusammengefügt sein könnten, eine Ansicht, die auch andere Forscher nach ihm ausgesprochen haben. In einer Arbeit (mit M. KOBEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 134, „Versuche zur Molekulargewichtsbestimmung an Seidenfibroin“) äußerte er auch, daß verschiedene Gründe dafür sprechen, daß es betreffend das Seidenfibroin wahrscheinlich um ein Polymerisationsprodukt eines Dipeptids (aus Glykokoll + Alanin) oder seines Anhydrids sich handelt. In neuerer Zeit ist ABDERHALDEN (Naturwissenschaften 1924) noch weiter gegangen, indem er die Frage aufwirft, ob man unter dem Sammelbegriff Eiweiß sich ein Molekül vorzustellen hat, das für jede einzelne Eiweißart und jedes einzelne Eiweißindividuum eine bestimmte Größe besitzt, oder aber ob nicht vielmehr das Eiweiß eine Zusammenfassung von untereinander mittelst Nebervalenzen assoziierten Komplexen ist, eine Ansicht, zu der er neigt. Für eine derartige Auffassung sprechen die unten zu erwähnenden Untersuchungen von SÖRENSEN über Serumglobuline.

Ad S. 83 u. 96. (Die Tabellen.) In besonders gereinigten Lösungen der Hydrolyseprodukte einiger Proteine haben O. FÜRTH und ANTON FISCHER (Biochem. Zeitschr. 154) die Mengen des Tyrosins bestimmt. Bei vergleichenden Bestimmungen nach der kolorimetrischen Methode mit dem MILLONschen Reagenz bei Zimmertemperatur (nach PIERRE THOMAS) und der Bromadditionsmethode (nach FÜRTH und W. FLEISCHMANN) erhielten sie gut stimmende Resultate, und nach diesen Bestimmungen kann man die Menge des Tyrosins in Kasein zu 6,6 bis 6,9, in Fibrin zu 4,4—4,9, in Edestin zu 4,3—4,9 und in Fibroin zu 9,4 bis 10 à 11% anschlagen.

Ad S. 178. Zeile 14 von oben steht KRAUSS und KÖNIG; soll ZD. SKRAUP und KÖNIG sein.

Ad S. 206. SÖRENSEN (Meddelelser fra Carlsberg Laboratoriet 15, H. 11, 1925) konnte in sehr eingehenden Untersuchungen über die Löslichkeits- und Fällbarkeitsverhältnisse der Serumglobuline (des Pferdeblutes) nie ganz pseudoglobulinfreie Euglobulin- und euglobulinfreie Pseudoglobulinfraktionen erhalten. Solange die Fraktionen reich an Pseudoglobulin im Verhältnis zum Euglobulin waren, lösten sie sich leicht in Wasser und verdünnten Salzlösungen, während sie mit abnehmendem Pseudoglobulin- resp. zunehmendem Euglobulingehalt schwerlöslicher wurden. Das reinste (allerdings nicht ganz euglobulinfreie) Pseudoglobulin enthielt nur Spuren von Phosphor; mit abnehmender Löslichkeit bzw. vermehrtem Euglobulingehalt nahm der Phosphorgehalt zu. Nach SÖRENSEN handelt es sich bei diesen Fraktionierungen nicht um Gemengen von zwei Globulinen, sondern allem Anscheine nach vielmehr um Komplexverbindungen irgend einer noch nicht erforschten Art, und zwischen den Proteinkomplexen, aus welchen die verschiedenen Fraktionen bestehen, scheint eine Wechselwirkung unter Bildung von dissoziablen Verbindungen zu bestehen.

Ad S. 222. Zeile 2 von unten (Fußnote) steht W. LIPSCHÜTZ, soll W. LIPSCHITZ sein.

Ad S. 262. Die wechselnden Angaben über den Gehalt des Blutes an Lipoiden rühren wohl wesentlich von den verschiedenen Bestimmungsmethoden her.

G. BLIX hat in einer größeren Arbeit „Studies on diabetic Lipemia“ (Inauguraldiss. Lund 1925) die BANGSche Methode zur Mikrobestimmung der Blutlipide zum Gegenstand einer eingehenden Prüfung gemacht. Er hat die Methode zum Teil modifiziert und gefunden, daß sie in dieser Form hinreichend genau ist und die anderen Methoden in mehreren Hinsichten überlegen ist. Nach dieser Methode hat er in der obengenannten Arbeit (unter anderem) bei 36 gesunden Personen (21 Weibern und 15 Männern) in dem Alter von 17—42 Jahren die Menge des Neutralfettes und des freien Cholesterins im Blute bestimmt. Als Mittelzahlen für das Blut im nüchternen Zustande fand er für die Weiber 0,03% Neutralfett und 0,09% Cholesterin. Die entsprechenden Zahlen für Männer waren 0,02 und 0,08%. Bezüglich der Mengen unter anderen Verhältnissen wie auch betreffend das methodische Verfahren wird auf das Original hingewiesen. In einem anderen Aufsätze „A critical study of the nephelometric determination of blood fat“ (Skand. Arch. f. Physiol. 46) hat BLIX die Fehler dieser Bestimmungsmethode gezeigt.

Ad S. 267. J. PARNAS, welcher ein besonderes Verfahren zur Bestimmung des Ammoniaks ausgearbeitet hat, fand (Biochem. Zeitschr. 152 u. 155) wie andere neuere Forscher sehr niedrige Werte für das Blutammoniak, nämlich weniger als 0,05 mg in 100 cm bei Männern. Der Gehalt an Ammoniak ist jedoch von Anfang an ein verschiedener bei verschiedenen Tieren und Ähnliches gilt auch für die Neubildung von Ammoniak. Die letztere entspricht nicht der Harnstoffzersetzung.

Ad S. 289. Z. ERNST und Mitarbeitern ist es gelungen, eine Bilirubinbildung in der mit Blut durchströmten, isolierten Hundemilz direkt nachzuweisen (Bioch. Zeitschr. 157).

Ad S. 295. Aus den Parathyreoidealdrüsen von Ochsen hat J. B. COLLIP (Journ. of biol. Chem. 63) durch Extraktion mit 5%iger Chlorwasserstoffsäure und weitere Verarbeitung ein Extrakt gewonnen, welches die Tetania parathyreopriva verhindert oder kontrolliert und den niedrigen Kalziumgehalt des Blutes zu dem Normalen erheben kann. Die wirksame Substanz, welche als ein Hormon aufgefaßt wird, bewirkt in größeren Dosen eine Hyperkalzämie, die auch bei normalen Tieren auftreten und zu ernsthaften Symptomen, auch zum Tode, führen kann.

Ad S. 323. CH. LUNDSGAARD und S. A. HOLBOELL (Compt. rend. soc. biol. 92) haben in ganz ähnlicher Weise frisches Venenblut von Gesunden und von Diabetikern dialysiert. Sie fanden in ersterem Falle im Blute eine besondere Glukosemodifikation, die eine niedrigere sp. Rotation als α , β -Glukose zeigt, eine Modifikation, die in 9 von 11 Fällen bei den Diabetikern nicht vorhanden war. Sie fanden ferner, daß das Insulin bei Diabetikern eine Herabsetzung des Drehungsvermögens des Blutes bewirken kann. In Einklang hiermit sprechen sie die Ansicht aus, daß die Verbrennung des Zuckers mit einer reversiblen Änderung des Glukosemoleküls beginnt, welche die spez. Drehung herabsetzt. Diese Änderung wird durch das Insulin bewirkt und fehlt im Blute des Diabetikers. Die labile Glukoseform wird von ihnen „Neoglukose“ genannt.

H. PRINGSHEIM (Biochem. Zeitschr. 156) ist ebenfalls der Ansicht, daß der Zucker unter normalen Verhältnissen in einer labilen, unter Steigerung der spez. Drehung in gewöhnliche Glukose sich umlagernde Form, γ -Glukose, im Blute vorkommt. Diese labile Glukoseform hat nach ihm eine große biologische Bedeutung. Sie beherrscht den Kohlehydratstoffwechsel; bei der Kohlehydratsynthese entsteht sie zuerst; Glykogen und Stärke enthalten in ihrem Moleküle die Reste derselben und sie stellt diejenige leicht oxydable Struktur dar, welche die Wechselbeziehung zur Milchsäure und die endliche Verbrennung ermöglicht.

Ad S. 325. Über die Menge des bei dem Kohlehydratabbau gebildeten Azetaldehyds liegen Bestimmungen von C. NEUBERG und A. GOTTSCHALK vor (Bioch.

Zeitschr. 158). Unter Anwendung von dem NEUBERGSchen Abfangverfahren zur Aldehydbestimmung und mit Zugrundelegung des MEYERHOFschen „Oxydationsäquivalenten der Milchsäure“ $\frac{\text{Insgesamt verschwundene Milchsäure}}{\text{Oxydierte Milchsäureäquivalente}}$ bei der Berechnung haben sie gefunden, daß zum mindesten 37–45% des bei der Atmung zerschnittener Froschmuskeln (100 g Froschmuskeln in 100 Minuten bei 15° und $p_{\text{H}} = 6,7$) verbrennenden Kohlehydrats (bzw. Kohlehydratäquivalents) den Weg über Azetaldehyd nehmen. Diese Werte sind aus verschiedenen Gründen allem Anscheine nach bedeutend kleiner als die tatsächlich gebildeten Mengen.

Ad S. 373. Bezüglich des Verhaltens der Magenlipase zur Pankreaslipase finden neuerdings WILLSTÄTTER und Mitarbeiter, daß ein Unterschied besteht insofern, daß der Drehungssinn des Spaltungsproduktes von Mandelsäureester und von Phenolchloressigsäureester nach Einwirkung von Magenlipase und Pankreaslipase verschieden ist und daß die zwei Lipasen folglich auf optische Antipoden verschieden einwirken (Zeitschr. f. physiol. Chem. 140, 203, 1924).

Ad S. 394. WALDSCHMIDT-LEITZ und A. HARTENECK haben gefunden, daß aus dem Glycerinauszuge der Pankreasdrüse das Erepsin in schwach saurer Lösung mit Tonerdehydroxyd adsorbiert wird; während das Trypsin in Lösung bleibt. Aus den Tonerdeadsorbaten kann das Erepsin mit verdünntem Ammoniak oder mit Alkaliphosphat eluiert werden (Zeitschr. f. physiol. Chem. 147, 286, 149, 214, 1925). Das Pankreaserepsin ist mit dem Darmerepsin identisch und nach WALDSCHMIDT-LEITZ und HARTENECK ist seine Wirkung zu Dipeptiden beschränkt. Es wirkt also nicht auf Pepton ein. Durch Enterokinase nicht aktiviertes Trypsin, wie es nach Entfernung des Erepsins erhalten wird, spaltet gewisse Eiweißkörper wie Histon, Protamin und Pepton, während das aktivierte Trypsin außerdem auf genuine Eiweißkörper einwirkt. In keinem Falle konnte Erepsin durch Trypsin oder umgekehrt vertreten werden. Es besteht also eine ausgesprochene Spezifität hinsichtlich der Substrate, auf welche die Enzyme einwirken. Daß früher untersuchte Erepsinpräparate auf Pepton einwirkten, lag wahrscheinlich an Verunreinigung mit Trypsin (Zeitschr. f. physiol. Chem. 149, 203, 221 (1925)).

Ad S. 463. In Anschluß an die Frage von der Milchsäurebildung aus Kohlehydrat und dem Verhalten der Säure in Muskeln ist es von Interesse, die entsprechenden Verhältnisse auch in anderen Organen zu kennen, und hierüber liegen neuere Untersuchungen von O. WARBURG mit S. MINAMI, K. POSENER und E. NEGELEIN (Biochem. Zeitschr. 142, 152 und 158) vor. Eine anaerobe Glykolyse in zuckerhaltiger Ringerlösung fand in allen untersuchten normalen Organen und Geweben (mit Ausnahme der Muskelfaszien) in verschiedenem Grade und am kräftigsten in der Netzhaut (Ratte) statt. Bei Gegenwart von Sauerstoff blieb die Glykolyse (mit Ausnahme der Netzhaut) ganz oder fast ganz aus, und gewisse Beobachtungen deuten darauf hin, daß eine aerobe Glykolyse in den Organen nicht vorkommt. In anderer Weise verhielten sich Karzinomzellen, welche sowohl eine starke anaerobe wie eine nicht besonders schwächere aerobe Glykolyse zeigten. Es erwies sich ferner, daß in den Karzinomen wie in den anderen untersuchten Organen von Warmblütern der Sauerstoff in derselben Weise wie in den Muskeln der Milchsäure gegenüber sich verhält, indem nämlich der MEYERHOFsche Oxydationsquotient der Milchsäure auch hier 3–6 war. Zum Unterschied von den anderen Zellen zeigten die Karzinomzellen eine so starke aerobe Glykolyse im Verhältnis zu der Wirkung der Atmung, daß eine solche Glykolyse den Karzinomen eigen zu sein scheint.

Ad S. 477. H. THIERFELDER und E. KLENK (Zeitschr. f. physiol. Chem. 145) haben nach dem Verfahren von FRÄNKEL und KAFKA das von den letztgenannten

Forschern beschriebene, glukosaminhaltige Phosphatid (Dilignozeryldiglukosaminmonophosphorsäureester) dargestellt. Sie konnten aber in ihm kein Glukosamin nachweisen und fanden deshalb eine Verunreinigung des Phosphatids mit einem Zerebrosid wahrscheinlich. Bei fortgesetzter Untersuchung konnte dann KLENK aus dem Phosphatid ein neues, von ihm Nervon genanntes, kristallisierendes, dem Kerasin sehr ähnliches Zerebrosid isolieren. Das sowohl aus Ochsen- wie Menschengehirn dargestellte Nervon lieferte als Spaltungsprodukte Galaktose, Sphingosin und eine neue ungesättigte Säure, Nervonsäure, der die Formel $C_{24}H_{46}O_2$ zukommen dürfte. Die Elementaranalyse ergab für das Nervon die Formel $C_{47}H_{89}O_8N$.

Ad S. 478. S. FRÄNKEL und O. KARPFFEN (Biochem. Zeitschr. 157) haben aus Menschenhirn ein neues Triaminophosphatid von der Bruttoformel $C_{101}H_{152}N_3PSO_{26}$ dargestellt. Das Phosphatid kristallisiert gut, schmilzt bei 196° und enthält alle drei Stickstoffatome als Kolamin. Außer Kolamin enthält es, wie die Hirnsäure, Glycerin, Schwefelsäure und Phosphorsäure. Von der Hirnsäure unterscheidet es sich dadurch, daß es nicht Zerebronsäure, sondern eine kohlenstoffärmere Oxysäure enthält. Aus dem Grunde wurde es Hypohirnsäure genannt.

Ad S. 569. Die Angabe von ABDERHALDEN und WERTHEIMER über den Einfluß einer sauren oder basischen Nahrung auf die Hippursäuresynthese hat W. H. GRIFFITH (Journ. of biol. Chem. 64) in Versuchen an Kaninchen nicht bestätigen können. Die Resultate von A und W erklärt er dadurch, daß die vor der Extraktion des Harnes mit Äthylazetat von ihnen zu dem — nach Grünfutter meistens alkalischen — Harn zugesetzte Menge Chlorwasserstoffsäure eine ungenügende war. Wenn der Harn vor der Extraktion mit soviel Säure versetzt wurde, daß sämtliche Hippursäure extrahiert werden konnte, fand GRIFFITH bei Grünfütterung und Zufuhr von Benzoat keine merkbar herabgesetzte Fähigkeit des Kaninchens, Hippursäure zu bilden.

Ad S. 662. Zeile 11 von unten steht KAY, soll KAYE sein.

Sachverzeichnis.

- Aalserum 198, 257.
Abiurete Verdauungsprodukte 100.
Abnutzungsquote 757.
Absorption 22.
Absorptionskoeffizient für Gase 681.
Absorptionsverhältnis der Blutfarbstoffe 240.
Abwehrfermente 42.
Achole, pigmentäre 351.
Achillessehne; Zusammensetzung 425.
Achroodextrin 176.
ADAMKIEWICZ-HOPKINS Reaktion 78.
ADDISONsche Krankheit 298, 299.
Adenase 38, 143, 288.
Adenin 134, 142, 143, 146, 446; im Harn 562.
Adenosin 135.
Adenosindesamidase 137.
Adenosinphosphorsäure 136.
Adenylsäure 139.
Aderlässe oder Blutentziehung 269.
Adialysable Harnbestandteile 599.
Adipocire 437.
Adrenalin 190, 298, 299; Beziehung zur Glykosurie 317, zur Melaninbildung 299, 668.
Adsorption 9, 10, 22—24, 711; Verhalten zu Enzymen 38, 39, zu Toxin-Antitoxinreaktion 54.
Aegagropilae 408.
Äpfelsäure 610.
Aerotonometrie 693.
Äthal 184.
Ätherschwefelsäuren; in der Galle 331; im Harn 571—579, 620, 621; im Schweiß 672; Synthese in der Leber 303.
Äthioporphyrin 231, 236, 237.
Äthylalkohol; im Darne 400; Entstehung durch Gärung 32, 37, 156—158; Übergang in die Milch 530; Wirkung auf Eiweiß 79, 80.
Äthylbenzol; Verhalten im Tierkörper 615.
Äthylenglykol; Glykogenbildung 311.
Äthylidenmilchsäure 158; s. sonst die Milchsäuren.
Äthylsulfid 67.
Agglutination und Agglutinine 54, 217.
Agmatin 124.
Akrolein 181.
Akromegalie 301.
Akrosen 164.
Aktiniokrom 669.
Alanin 67, 83, 107; Mengen in Proteinen 83, 85, 89, 96; Verhalten im Tierkörper 614, 616, 617.
Alanylalanylglyzin 70.
Alanylglyzin 68, 70, 71.
Alanylglyzylalanhydrid 71.
Alanylglyzyltyrosin 68, 71.
Albumin 73, 80, 83; im Harn 626, 627; s. im übrigen die verschiedenen Albumine.
Albuminate 73, 97, 98.
Albuminose 491.
Albuminurie 623—629; alimentäre 409.
Albumoide 73, 87, 90, 426, 428, 430, 486, 487.
Albumosen 73, 98—104, 370, 401; im Blute 209, 411; im Magen 378; Beziehung zur Blutgerinnung 198, 257, 258; Resorption 409—413; Übergang in den Harn 623, 624.
Aldehydasen 702.
Aldehyde; Verhalten im Tierkörper 619.
Aldosen 150.
Aleuronkristalle 496.
Alexine 54.
Alkalie 688.
Alkalialbuminat 73, 97, 98; Resorption 409.
Alkalialbumose 98.
Alkalikarbonate; Einwirkung auf Magensaftabsonderung 362; auf Pankreassaftabsonderung 389; s. sonst die verschiedenen Flüssigkeiten und Gewebe.
Alkaliphosphate; im Harn 602—605; s. sonst die verschiedenen Flüssigkeiten und Gewebe.
Alkalische Erden; im Harn 606, 607; in den Knochen 429—435; unzureichende Zufuhr 433.
Alkalische Harngärung 535, 541, 656.
Alkaliurate 560; in Konkrementen 658 bis 659; in Sedimenten 656.
Alkalosis 677.
Alkapton und Alkaptonurie 574.
Alkohol; s. Äthylalkohol.
Alkoholgärung; s. Äthylalkohol.
Alkoholoxydase 702.
Alkylsulfide; bei Stinktieren 670.
Allantoin 211, 566, 567; Entstehung aus Harnsäure 552, 556, 557.
Alloxan 552.
Alloxurbasen; s. Purinbasen.
Alloxyproteinsäure 597, 598.

- ALMEN-BÖTTGER-NYLANDERSche** Zuckerprobe 166, 635, 636.
Alveolarluft 692—694.
AMBARDSche Konstante 610.
Ambozeptoren 54.
Ambra 408.
Ambrain 408.
Ameisensäure 114.
Amidomyelin 478.
Amidophenol 619.
Amidulin 175.
Amikronen 17.
Amine, proteinogene 104, 106, 617.
Aminoäthylalkohol 186, 188, 191.
Aminobenzaldehyd 622.
Aminobenzoesäuren; Verhalten im Tierkörper 622.
Aminobuttersäure 65, 67, 111, 115; Synthese in der Leber 617.
Aminobutyrobetain 623.
Aminoessigsäure; s. Glykokoll.
Aminohippursäure 619.
Aminoindex 105.
Aminoisovaleriansäure 158.
Aminokaprönsäure; s. Leuzin.
Aminolaurylalanin 69.
Aminolaurylleuzin 69.
Aminosäureamide 68, 114, 115.
Aminosäuren 62—64, 68—73, 104—126, 446; Abbau 612; Beziehung zur Zuckerbildung 326; Desamidierungen 326, 612, 616, 617; Mengen in Proteinen 83, 89, 96, 126; Synthesen 413, 617, 622; Verhalten bei Alkoholgärung 158; Vorkommen im Blute 211, 267, im Darne 400, 401, im Harne 598, 599, 654.
Aminothiomilchsäure; s. Zystein.
Aminoisovaleriansäure; s. Valin.
Amino-n-valeriansäure 114.
Aminozimtsäure; Verhalten im Tierkörper 614.
Aminozucker 169, 170.
Ammoniak; Bestimmung 546, 547; im Blute 211, 267.
Ammoniakausscheidung; nach Eingabe von Mineralsäuren 534, 543; in Krankheiten 538; nach Leberexstirpation oder Leberverödung 546.
Ammoniaksalze; Beziehung zur Glykogenbildung 311, zur Harnsäurebildung 555, 556, zur Harnstoffbildung 539; Menge im Blute 267, 775; Vorkommen im Harne 545—547.
Ammoniummagnesiumphosphat; in Darmkonkrementen 407; in Harnkonkrementen 659, 661; in Harnsedimenten 657, 658.
Ammoniumurat; in Harnkonkrementen 659; in Sedimenten 656.
Ammiosflüssigkeit 506.
Ampholyte 24.
Amphopepton 99.
Amygdalin 30, 46, 153, 155.
Amylalkohol 113, 157, 158.
Amylamin 112.
Amylase 37, 358, 384, 391.
Amylobiose 177.
Amylodextrin 175, 176.
Amyloid 130, 131; vegetabilisches 178.
Amyloidprotein 130.
Amylopektin 175, 177.
Amylose 175, 177.
Amylum; s. Stärke.
Anabolismus 715.
Anämie 261; perniziöse 262.
Anaphylaxie 55.
Anasarkaflüssigkeit 283.
Anilin; Verhalten im Organismus 615.
Anisotrope Substanz 440.
Anoxämie 675.
Antedonin 669.
Anthozoenskelett 95.
Anthropodesoxycholsäure 340.
Antialbumid 102.
Antienzyme 50; s. im übrigen die verschiedenen Enzyme, Organe und Säfte.
Antigene und Antikörper 52—55.
Antigruppe in Proteinen 99.
Antilab 50.
Antipepsin 50, 366.
Antipepton 99.
Antiprothrombin 254.
Antipyretika 311.
Antipyryrin; Wirkung auf Harn 621, 623.
Antithrombin 254—256, 258.
Antitoxine; s. Antigene und Antikörper.
Antoxyproteinsäure 596, 597.
Apatit; in Knochenerde 430.
Apocholsäure 338.
Apokasein 66.
Aporrhegmen 106.
Arabinose 150, 153, 154, 156, 162; im Harne 162, 644.
Arabinosimin 154.
Arabit 150.
Arachidonsäure 188.
Arachinsäure 179, 510.
Arachnoidealflüssigkeit 277.
Arbacin 84.
Arbeit; Einwirkung auf Chlorausscheidung 600, Kreatininausscheidung 464, 548, Schwefelausscheidung 465, Stickstoffausscheidung 464, 465, Stoffwechsel 461 bis 468, 736—746.
Arbutin; Verhalten im Tierkörper 574.
Arginase 38, 123, 124, 538.
Arginin 61, 67, 83—86, 123, 124, 671; Beziehung zur Harnstoffbildung 538, zur Kreatinbildung 449, 450; Mengen in Proteinen 83, 85, 86, 89, 91, 96, 103, 126.
ARNOLDSche Eiweißreaktion 79; Harnreaktion 550.
ARNOLD-LIPLAWSKYS Azetessigsäurereaktion 652.
Aromatische Verbindungen; Verhalten im Tierkörper 615—623.
Arsen; im Harne 607; im Tierkörper 56, 212, 268, 663, 673; Wirkung auf Stickstoffausscheidung 538.
Arterin 217.

- Asparagin 114; Beziehung zur Glykogenbildung 311.
 Asparaginsäure 67, 83, 114; Mengen in Proteinen 83, 89, 91, 96.
 Assimilation 715, 740—744.
 Assimilationsgrenze 316, 415.
 Asterosterin 192, 197.
 Asymmetrische Spaltungen und Synthesen 29, 47.
 Aszitesflüssigkeiten 280, 281.
 Atherombälge 112.
 Athyreoidismus 296.
 Atmidkeratin 88.
 Atmidkeratose 88.
 Atmung; äußere 674, 690—697, innere 674, 697—700; s. im übrigen den Gaswechsel.
 Atropin; Wirkung auf Harnsäureausscheidung 553, auf Speichelabsonderung 359.
 Auge 484—488.
 Ausnützung der Nahrungsmittel 413, 414.
 Auswurf 700, 701.
 Autodigestion; s. Autolyse.
 Autolyse 34—36; s. im übrigen die verschiedenen Organe.
 Avitaminosen 763—767.
 AVOGADROS Gesetz 2.
 Azetaldehyd; bei Alkoholgärung 157; bei Glukoseabbau 322, 325, 457, 775, 776; Vorkommen im Muskel 452, 457; im Harn 592; als Azetonbildner 650.
 Azetamid 613.
 Azetessigsäure 651; Entstehung 611, 618; im Harn 646—653.
 Azeton 650; im Harne 646—651; Paarung mit Glukuronsäure 614.
 Azetonkörperbildung 612, 646—650.
 Azetophenon; Verhalten im Tierkörper 618, 621.
 Azetylamino-benzoessäuren 620, 622.
 Azetylcholin 190.
 Azetylhämoglobin 225.
 Azetylglukosamin 664.
 Azetylierungen im Tierkörper 620, 622.
 Azetylmethylkarbinol 325.
 Azetylzahl 184.
 Azidämie 688.
 Azidalbuminate 73, 97, 98, 128; bei der Pepsinverdauung 100.
 Azidhämoglobin 224.
 Aziditätsbestimmungen 58, 59; im Harne 535, 536.
 Azidose 246, 649, 688, 758.
 Bakteriolyse 54.
 BANGS Titriermethoden 641.
 Barium; im Tierkörper 56.
 Barscheier 128, 497, 502.
 BASEDOWSche Krankheit 296.
 Batrachiolin 497.
 Bauchspeichel; s. Pankreassaft.
 Bebrütung des Eies 502, 503.
 Befruchtung; künstliche 504, 505.
 BENCE-JONESScher Eiweißkörper 627.
 Benzallävulinsäure 619.
 Benzoeglukuronsäure 595.
 Benzoessäure 567, 571; Verhalten im Tierkörper 567; Vorkommen im Harne 567, 571, 615. Substituierte Benzoesäuren; Verhalten im Tierkörper 568, 617, 618, 673.
 Benzol; Verhalten im Tierkörper 614, 615.
 Benzoylessigsäure 618.
 Benzoylierung von Kohlehydraten 167.
 Benzoylleuzin; Verhalten im Tierkörper 569.
 Benzoylzystin 109.
 Benzylglyoxal 617.
 Benzylävlinsäure 619.
 Beriberi 762.
 Beriberivitamin 762.
 Bernsteinsäure 114, 115; in Organen 452, 457; in der Phosphorfleisssäure 452; in Transsudaten 278, 282; Oxydation 705; Übergang in den Harn 593, 610; in den Schweiß 673.
 BERTRANDSche Zuckertitrierung 639, 640.
 Betain 106, 190, 446, 532; Verhalten im Tierkörper 613.
 Betainogen 447.
 Bezoarsteine 408.
 BIALSches Reagens 162, 645.
 Bibergeil 670.
 Bienenwachs 185.
 Biliansäure 336.
 Bilanzversuche 717, 718, 720, 722—724.
 Bilifulvin 342.
 Bilifuszin 341, 347.
 Bilihumin 341, 347.
 Bilinigrin 343.
 Bilinsäure 343.
 Bilobansäure 338.
 Biliphän 342.
 Biliprasin 341, 347.
 Bilipurpurin 348.
 Bilirubin 342—347; Beziehung zu dem Blutfarbstoffe 342, 343; Vorkommen im Serum 211, 775.
 Bilirubinsäure 343.
 Biliverdin 341, 347; in Eierschalen 501; in der Plazenta 506.
 Bilizyanin 341, 346, 347.
 Biloidansäure 337.
 Bindegewebe 424—426.
 Biologische Eiweißreaktionen 52, 409.
 Biuret 79.
 Biuretbasis 68.
 Biuretreaktion 78, 79, 104, 122, 133.
 Blasensteine 658—661.
 Blaues Stentorin 669.
 Blausäure 708, 711.
 Blei; im Blute 268; in der Leber 308; Übergang in die Milch 530.
 Blinddarm 422.
 Blut 198—269; allgemeines Verhalten 198, 199, 245—248; Analysen und quantitative Zusammensetzung 259—269; arterielles und venöses 217, 218, 247; Erstickungsblut 217; Enzyme und Antienzyme 210—211; Menge im Körper 268, 269; Nachweis 239, im Harne 629,

- 630; Reaktion 245, 246; Reduktionsvermögen 264, 265; Verhalten beim Hungern 213, 269, nach Nahrungsaufnahme 262; Zusammensetzung unter verschiedenen Verhältnissen 259—269.
- Blutegelinfus 199.
- Blutfarbstoffe 217—242; im Harn 629, 630.
- Blutgase 674—688, 694—697.
- Blutgerinnung 198, 199, 243—258, intravaskuläre 257, 258.
- Blutkörperchen; farblose s. Leukozyten. Rote 214—217, 241, 242; Anzahl 215, 261, 262; Permeabilität 5—7, 246, 247, 264; Verhalten bei Osmose 6, 7; Volumenänderung 6, 215; Zusammensetzung 241, 242; Kohlensäurebindung 684—686.
- Blutkuchen 199.
- Blutplättchen 244; Beziehung zur Blutgerinnung 250, 253.
- Blutplasma 199—209; Zusammensetzung 213.
- Blutserum 199, 209—214.
- Bluttransfusion 269, 274.
- Blutverteilung der Organe 269.
- Blutzylinder 629.
- Boas' Reaktionen auf Milchsäure und Chlorwasserstoffsäure 381.
- BOETTICHERSche Spermakristalle 490.
- BÖTTGER-ALMÉN-NYLANDERSche Zuckerprobe 166.
- Bombizesterin 192, 197.
- Bonellin 669.
- Borneol; Verhalten im Tierkörper 621.
- BOWMANS discs 441.
- BOYLE-MARIOTTESches Gesetz 2.
- Brenzkatechin 574.
- Brenzkatechinschwefelsäure 574.
- Brenzschleimsäure; s. Pyroschleimsäure.
- Brenztraubensäure 110; Gärung derselben 157, intermediäres Stoffwechselprodukt 323, 325, 617.
- Brom; in Proteinen 61, 65, 95; im Tierkörper 56.
- Brombenzol; Verhalten im Tierkörper 622.
- Bromgorgosäure 95.
- Bromide; Beziehung zur Magensaftbildung 373; Übergang in den Speichel 360.
- Bromoform; Verhalten im Tierkörper 613.
- Bromphenylzystein 622.
- Bromtoluole; Verhalten im Tierkörper 620.
- BROWNSche Bewegung 18.
- BRUNNERSche Drüsen 382.
- Bürzeldrüse 671.
- Bufidin 671.
- Bufoin 671.
- Bufotalin 671.
- Bufotenin 671.
- Bufotoxin 671.
- Bursae mucosae; Inhalt 284.
- Butterfett 510; Resorption 419; Vitamin Gehalt 761—767.
- Buttersäure 115, 179; im Harn 592; in Milchfett 510; Oxydation derselben 611.
- Buttersäuregärung 165; im Darne 398.
- Butylalkohol 614.
- Butylmercaptan 670.
- Butyrobetain 655.
- Byssus 73, 94, 95.
- CAMMIDGES Reaktion 644.
- Carniferrin 452.
- Castoreum 670.
- Cerumen 670.
- Chalazae 699.
- CHARCOTSche Kristalle 701.
- Chemotaxis 243.
- Chenodesoxycholsäure 340.
- Chenotaurocholsäure 335.
- Chinasäure; Verhalten im Tierkörper 567.
- Chinin; Übergang in Harn 623, in Schweiß 673; Wirkung auf Harnsäureausscheidung 553, auf die Milz 290.
- Chinon 119.
- Chitaminsäure 170.
- Chitarsäure 170.
- Chitin 94, 169, 397, 664.
- Chitopyrrol 664, 665.
- Chitosamin; s. Glukosamin.
- Chitosan 665.
- Chitose 170, 665.
- Chlor; im Organismus 56, 61; in Proteinen 65, 94; s. im übrigen Chloride.
- Chloralhydrat; Verhalten im Tierkörper 171, 613; Wirkung auf Sekretionen 330, 383.
- Chloralsekretin 330, 383.
- Chlorbenzol; Verhalten im Tierkörper 622.
- Chloride; Aufspeicherung in der Haut 663; Ausscheidung durch Harn 600—602, durch Schweiß 673; ungenügende Zufuhr 373; s. im übrigen die verschiedenen Gewebe und Flüssigkeiten.
- Chlorionenkonzentration 60.
- Chlornatrium; Ausscheidung durch Harn 600, durch Schweiß 673; Bestimmung, quantitative 601, 602; Einfluß auf Magensaftabsonderung 362, 372; Chlor-natriumlösung, physiologische 57, 216.
- Chloroform; Verhalten im Tierkörper 613; Wirkung auf Chlorausscheidung 600, auf Glykosurie 318, auf Muskeln 459.
- Chlorokruorin 241.
- Chlorometer 602.
- Chlorophan 485.
- Chlorophyll 30, 236, 237, 669; Beziehung zu dem Blutfarbstoffe 218, 236.
- Chlorophyllin 236.
- Chlorose 261.
- Chlorphenylalanin; Verhalten im Tierkörper 615, 616.
- Chlorphenylbrenztraubensäure; Verhalten im Tierkörper 616.
- Chlorphenylessigsäure 615, 616.
- Chlorphenylmilchsäure; Verhalten im Tierkörper 616.
- Chlorrhodinsäure 286.
- Chlortoluole; Verhalten im Tierkörper 620.

- Chlorwasserstoffsäure; als Eiweißreagens 78; Absonderung im Magen 364, 373; antifermentative Wirkung 379, 405; Nachweis im Mageninhalt 381, 382; Wirkung auf Absonderungen 330, 383, 389, auf Ptyalin 359, auf Pylorus 375.
 Choladienkarbonsäure 335.
 Cholagoga 329.
 Cholalsäuren 331, 336—341.
 Cholan 335, 336.
 Cholankarbonsäure 335.
 Cholansäure 193, 336, 337.
 Cholatrienkarbonsäure 335.
 Choleinsäure 333, 339, 407.
 Cholensäure 335.
 Choleprasin 341, 347.
 Cholepyrrhin 342.
 Cholera; Blut 267; Schweiß 672.
 Cholestan 193, 336.
 Cholestanol 193.
 Cholesten 193.
 Cholestenon 192, 193.
 Cholesterin 13, 192—197, 338; Beziehung zu den Cholalsäuren 336; im Blut 193, 210, 216, 244, 775; in Fäzes 406, 407; in Galle 331, 348; in Gallensteinen 193, 353; im Gehirne 474; im Harne 654, 661; in Hautsekreten 669, 670, 672; Verhalten zu Saponin 193.
 Cholesterinester 193, 194, 210, 297.
 Cholesterinfette als Schutzmittel 670.
 Cholesterinoxyde 196.
 Cholesterinsteine 352.
 Cholestin 341, 346.
 Cholezyanin 346.
 Cholin 186, 188, 190, 191, 282, 408, 446, 452, 474, 476.
 Chollipidansäure 337.
 Cholohämatin 347.
 Choloidansäure 337.
 Choloidinsäure 341.
 Cholsäure 335—338.
 Chondran 427.
 Chondridin 427.
 Chondrigen 426.
 Chondrin 94.
 Chondrinballen 428.
 Chondroalbumoid 426, 428.
 Chondroitin 427.
 Chondroitinschwefelsäure 127, 128, 129, 155, 170, 171, 426—428, 487; eiweiß-fällende Wirkung 78; Vorkommen im Harne 595, 628.
 Chondromukoid 129, 426.
 Chondroproteide 127, 129—131.
 Chondrosamin 66, 127, 170, 427.
 Chondrosaminsäure 170.
 Chondrosin; in Gallertschwämmen 129; aus Chondroitinschwefelsäure 427.
 Chordaspeichel 355.
 Chorioidea 487; Pigment 485, 487; s. auch Melanine.
 Chromaffines Gewebe 298.
 Chromhidrose 673.
 Chromogen 298, 299.
 Chromoproteide 73, 127.
 Chrysophansäure; Wirkung auf Harn 623.
 Chylurie 654.
 Chylus 270—272.
 Chymosin und Labenzym 38, 82, 370 bis 372; Hemmung der Wirkung 50, 371.
 Chymus 374—380.
 Ciliansäure 337.
 Ciloidansäure 337.
 Cocosit 453.
 Co-Enzyme 40.
 Colla; s. Leim.
 Conchiolin 94, 95.
 Corpora lutea 492.
 Corpus callosum 482, 483.
 Corpuscula amylacea 481.
 Crangitin 447.
 Crangonin 447.
 Crotalotoxin 671.
 Cruor 199.
 Crusta inflammatoria 248.
 Cuorin 189, 190, 532.
 Curarevergiftung 274, 318.
 Damalursäure 600.
 Damolsäure 600.
 Darm; Fäulnis 401—405, 568, 571, 572, 575; Fistel 383; Reaktion des Inhaltes 405; Resorption 408—423; Verdauung 397—405.
 Darmkonkremente 407.
 Darmporphyrin 231, 235.
 Darmsaft 382—385.
 Deckfarbe 247.
 Dehydrobilinsäure 343.
 Dehydrobromidhämין 228.
 Dehydrochloridhämין 228.
 Dehydrocholon 331.
 Dehydrocholsäure 336.
 Dehydrodesoxycholsäure 336, 338.
 Dehydrolithocholsäure 336.
 Dehydrooxybilirubin 343.
 Delphinmilch 520.
 DENIGÈS Azetonreaktion 651.
 DENIGÈS-MÖRNERsche Tyrosinprobe 117.
 Dentin 434.
 Dermoidzysten 495, 669.
 Dermolein 669.
 Dermozerin 669.
 Desamidasen 38, 137, 143, 306.
 Desamidierungen 62, 63, 137, 303, 325, 612, 616, 617.
 Desamidoalbuminsäure 98.
 Desaminoprotosäuren 66.
 DESCEMERSche Haut 429, 486.
 Desoxybilinsäure 336.
 Desoxycholsäure 194, 335—339.
 Deuteroalbumosen 100.
 Deuteroelastose 91.
 Dextrine 175, 176; im Magen 375; im Pfort-aderblute 265.
 Dextrose; s. Glukose.
 Diabetes insipidus 301.
 Diabetes mellitus 314, 319—328; Harn dabei 609, 634.

- Dialursäure; Beziehung zur Harnsäure-
 bildung 556.
 Dialyse 11, 16.
 Diaminoessigsäure 67, 125.
 Diaminophosphatid 497, 516.
 Diaminopropionsäure; Verhalten im Tier-
 körper 326.
 Diaminosäuren 67, 124—126.
 Diaminotrioxydodekansäure 67, 126.
 Diaminovaleriansäure; s. Ornithin.
 Diarginide 86.
 Diastasen 37; s. im übrigen die verschie-
 denen Organe und Flüssigkeiten.
 Diazetonalkohol 28.
 Diazobenzolsulfosäure 167.
 Diazoreaktion von EHRLICH 345; von
 PAULY 587.
 Dibenzoylornithin; s. Ornithursäure.
 Dibromtyrosin 95, 580.
 Dickdarm 385; Exstirpation 421.
 Diffusion 1, 4, 16; in Gele 26; von Enzymen
 39; von Gasen 694—696.
 Diffusionskonstante 698.
 Digintonincholesterid 193.
 Diglukosamin 185.
 Diglyzylglyzin 68.
 Diglyzylglyzinanhydrid 69.
 Dihydrocholesterin 193, 197.
 Dihydrosp ingosin 480.
 Diketopiperazine 69, 71, 72.
 Dijodtyrosin 95.
 Dileuzylglyzylglyzin 68.
 Dilignozeryldiglukosaminphosphorsäure-
 ester 474, 477, 478.
 Dimethylaminobenzaldehyd; Reagens 79;
 Verhalten im Tierkörper 622.
 Dimethylaminobenzoeoglukuronsäure 595,
 622.
 Dimethylaminobenzoesäuren 622.
 Dimethylguanidin 551, 599.
 Dimethyltoluidin 622.
 Dimethylxanthin 655.
 Dinukleotide 136.
 Dioxyazeton 156, 157, 159, 164; als Zucker-
 bildner 324.
 Dioxybenzole 615.
 Dioxycholansäure 336.
 Dioxydiaminokorksäure 126.
 Dioxyphenylalanin 299, 300, 668.
 Dioxystearinsäure 183, 510.
 Dioxyphenyllessigsäure; s. Homogentisin-
 säure.
 Dipalmitoolein 179.
 Dipalmitostearin 179.
 Dipeptide 773, 774; s. auch Peptide.
 Disaccharide 37, 149, 160, 172—174; Be-
 ziehung zur Glykogenbildung 312.
 Disdiaklasten 440.
 Dispersionsmittel und disperse Phase 12.
 Dissoziationsgrad 3, 4, 42; des Serums 214.
 Dissoziationstheorie 3, 4.
 Distearoolein 179.
 Distearopalmitin 179.
 Distearylezithin 188.
 Dithiopiperazin 69.
 Döglingsäure 181.
 DONNAN-Gleichgewicht 16, 773.
 DONNÉsche Eiterprobe 632.
 Dopa 300, 663.
 Dopamelanin 300.
 Dopaoxydase 300, 668.
 Dorschlebertran 180; Vitamingehalt 761
 bis 767.
 Dotter des Hühneries 495—498; Vitamine
 darin 761—767.
 Dotterplättchen 74, 496, 502.
 Drehung, spezifische 151, 152.
 Dulzit 150; Beziehung zur Glykogenbildung
 311.
 Dysalbumose 100.
 Dyslysine 341.
 Dyspnoe; Wirkung auf Stoffwechsel 318.
 Eber; Sperma 491.
 Ecksche Fistel 313, 413, 416, 557.
 Echinochrom 241.
 Echinokokkuszysten; Inhalt 283, 284;
 Zystenwand 665.
 Edestan 85.
 Edestin 66, 83, 84; als Nährstoff 412;
 Resorption 409.
 EHRLICHsche Diazoreaktion 587; Bilirubin-
 reaktion 345; Reaktion auf Glukosamin
 170, auf Urobilinogen 591.
 Ei 495; Hühnererei 495—505; Ausnutzung
 im Darne 414; Bebrütung und Ent-
 wickelung verschiedener Eier 502—505.
 Eialbumin; s. Ovalbumin.
 Eierklar 499—501.
 Eierstöcke 491.
 Eiglobulin; s. Ovoglobulin.
 Eihäute und Schalen 88, 501.
 Eikosylalkohol 669.
 Eisbären-galle 341, 351.
 Eisen 56, 61; bei Neugeborenen 307; Aus-
 scheidung des Eisens 607; Eisen und
 Blutbildung 289, 502, und Gallenfarb-
 stoffbereitung 348; Eisen und Milz
 289, 290; Eisen und Oxydationen 704,
 711; s. im übrigen die Organe und
 Flüssigkeiten.
 Eiter 284—286; im Harne 632.
 Eiterkörperchen 285, 286.
 Eiterserum 284, 285.
 Eiweiß; Approximative Bestimmung im
 Harne 627; Einwirkung auf Azeton-
 bildung 646, auf Glykogenbildung 311;
 Material der Zuckerbildung 326, 327;
 Minimumbedarf 758; Nachweis und quan-
 titative Bestimmung 77—89, im Harne
 623, 629; Resorption 409—414; Syn-
 these 412—414, 759; Verdauung 97 bis
 104, 366—370, 375—379, 393—396.
 Eiweißkristalle 74, 208, 499, 500.
 Eiweißstoffe, eigentliche; Allgemeines 73
 bis 77; Reaktionen 77—80; Übersicht
 der Hauptgruppen 73, 80—87; s. im
 übrigen die Eiweißstoffe der verschie-
 denen Gewebe und Flüssigkeiten.
 Eiweißstoffwechsel; bei Arbeit und Ruhe
 464, 465.

- Elaidin 183.
 Elaidinsäure 183.
 Elainsäure 182.
 Elastin 73, 90, 91, 94, 96, 424; Verhalten zu Magensaft 370, zu Trypsin 396, zur Verdauung im Darne 400.
 Elastinalbumosen 91; Resorption 410.
 Elastinpepton 91.
 Elastosen 100.
 Eledonin 447.
 Elefant; Knochen 431; Milch 520; Zähne 435.
 Elektrodialyse 16, 206.
 Elektrolyte 4, amphotere 24.
 Ellagsäure 408.
 Emulgierung der Fette 181, 398, 417.
 Emulsin 37, 153.
 Emydin 502.
 Enddarmsekret 385.
 Endoenzyme 41.
 Endokrine Drüsen 287.
 Endolymph 488.
 Energiewechsel; Methodisches 714—729; bei Muskelarbeit 736, 737, 742—746; bei der Assimilation 740, 742—744, 751 bis 756.
 Enkephalin 476, 479.
 Enteiweißungsmethoden 78—80.
 Enterokinase 384, 385.
 Enzymablenkung 51.
 Enzyme 30—52; Bildung und Absonderung 41, 42; Eigenschaften 38—41; Einteilung 37; extra- und intrazelluläre 41; Hemmung der Enzymwirkungen 49—52; enzymatische Prozesse 32—37; Reversibilität derselben und Synthesen 46 bis 48; Spezifität der Wirkung 48—49; Wirkungsweise 42—45; s. im übrigen die verschiedenen Enzyme der Gewebe und Säfte.
 Enzym-Zeit-Gesetz 44, 45, 371.
 Epidermis 662—665.
 Epiguanin 142, 562, 564.
 Epinephrin; s. Adrenalin.
 Episarkin 142, 562, 564.
 Epitoxoide 53.
 Erbsenlegumin 83, 84.
 Erdphosphate; Ausscheidung durch den Harn 603, 604; Vorkommen in Knochen-erde 430—432; s. im übrigen Organe und Flüssigkeiten.
 Erepsin 37, 384, 385, 394, 776; Wirkung auf Polypeptide 49, auf Dipeptide 776.
 Ereptasen 393.
 Ergometer 736.
 Eruksäure 180; Resorption 418.
 Erythrit; Beziehung zur Glykogenbildung 311.
 Erythrodextrin 176.
 Erythropepsin; s. Sehpurpur.
 Erythrozyten; s. rote Blutkörperchen.
 Eselinnenmilch 520.
 Esozin 86, 87.
 Essigsäure; bei der Alkoholgärung 157; intermediäres Produkt 427, 618, 664; im Harne 592, 610, 656.
 Ester 37; Synthesen 47, 48.
 Esterasen 37, 210.
 Euglobulin 205, 206, 207.
 Euxanthinsäure 171, 172, 621.
 Euxanthon 621.
 Exkreme 405, 406; bei Gallen fisteln 404.
 Exkretkohlen säure 679.
 Expirationsluft 691, 692.
 Exsudate 276—284.
 Extinktionskoeffizient 240.
 Extraglukose 326.
 Extrazelluläre Enzyme 41.
 Exzelsin 85, 123.
 Fäulnisvorgänge 34, 36, 65; im Darne 399—405, 571.
 Farbstoffe des Auges 484, 486; des Blutes 217—241; des Blutersums 211, 212; der Corpora lutea 498; der Eierschalen 501; der Galle 341—348; des Harnes 584 bis 592, 666; der Hautbildungen 666—669; der Hummerschalen 669; der Leber 306; niedriger Tiere 241, 498, 666; medikamentöse Farbstoffe im Harne 623, 634.
 Faserstoff; s. Fibrin.
 Faserstoffgerinnung 203—205, 248—258.
 Federn 663; Farbstoffe derselben 668.
 Fehlingsche Lösung 166.
 Fellinsäure 340.
 Ferratin 304.
 Fermente; s. Enzyme.
 Fettbildung; aus Eiweiß 437—439; aus Kohlehydraten 439.
 Fette 179—185; Abstammung 436—439; Beziehung zur Arbeit 465, 468, zur Azetonbildung 648, 649, zur Glykogenbildung 311, zu den Vitaminen 761 bis 767, zur Zuckerbildung 327; Emulgierung 181, 417—419; gehärtete Fette 183; Resorption 417—421; Synthese 47, 439, 528; Verdauung 370, 372, 391 bis 393; Verseifung 181, 418; Wirkung auf Absonderung von Galle 329, von Magensaft 372, Pankreassaft 391, 392.
 Fettdegeneration 437.
 Fetteinwanderung 304.
 Fettgewebe 435, 436; Verhalten zu Magensaft 370, zu Trypsin 396.
 Fettsäuren 181—185, 210; Resorption 417 bis 421; flüchtige Fettsäuren 179; im Harne 610, im Schweiß 672; Abbau von Fettsäuren 611, 617, 618, 619.
 Fettschweiß 670.
 Fettumsatz; bei Arbeit und Ruhe 465, 468.
 Fibrin 83, 199, 202, 209; HENLES Fibrin 489.
 Fibrinbildung; s. Faserstoffgerinnung.
 Fibrin ferment (Thrombin) 38, 199, 203 bis 205, 271.
 Fibringlobulin 204, 205, 209, 271.
 Fibrinkonglomerate 660, 661.

- Fibrinogen 73, 200—205, 209, 251, 252, 432.
 Fibrinolyse 202.
 Fibrinoplastische Substanz; s. Serumglobulin und zymoplastische Substanzen.
 Fibroin 73, 94—96.
 Fieber; Ausscheidung von Ammoniak 546, von Harnstoff 538, von Kalisalzen 606, Kreatinin 548; Eiweißumsatz 538.
 Filtration; von Enzymen 40, von Kolloiden 15; Beziehung zur Lymphbildung 274, zur Resorption 422.
 Fische; Eier 74, 82, 502; Schuppen 94, 144; Schwimmblase 144; Sperma 85 bis 87, 490.
 FISCHER-WEIDELsche Reaktion 144.
 Flaviansäure 124.
 Fleisch; Zusammensetzung 468, 469.
 Fleischextrakt 446—458; Wirkung auf Magensaftabsonderung 362, 363.
 Fischleim 92.
 Fleischmilchsäure (oder Paramilchsäure) 158, 159, 452; Bildung 452, 454, 455, 456, 457; Übergang in den Harn 592, 593.
 Fleischsäure 452.
 FLORENCSche Spermareaktion 490.
 Fluor und Fluoride 56; Blutgerinnung, Wirkung 199, 248; in Knochen und Zähnen 430, 432, 435; in der Haut 663.
 FOLINS Kreatininbestimmungsmethode 550.
 FOLIN-DENISSche Harnsäureprobe 560, 561; Tyrosinprobe 117.
 Formaldehyd 30, 164.
 Formoltitrierung; Prinzip derselben 104, 105; im Harne 547, 598.
 Frauenmilch; s. Menschenmilch.
 FROMMERS Azetonreaktion 650, 651.
 Froscheier 502.
 Fruktose und Lävulose 151, 153, 154, 156, 163, 164, 210; bei Diabetes 322, 643; im Harne 643; in Transsudaten 168, 278.
 Fruktosemethylphenylosazon 169.
 Fumarsäure 457, 705, 706.
 Fundulusversuche 58.
 Fundusdrüsen 361.
 Furfurakrylsäure 618, 620, 622.
 Furfurakrylsäure 620.
 Furfuran 161.
 Furfurool; aus Glukuronsäuren 161, 172, aus Pentosen 161; Verhalten im Tierkörper 620.
 Furfurpropionsäure; Verhalten im Tierkörper 618.
 Fuselöl 157, 158.
 Fuszin 485.

 Gadoleinsäure 180.
 Gadushiston 84.
 Gänsebluthiston 84.
 Gärungen 32, 33, 156; im Darne 399 bis 406; im Harne 541; im Mageninhalte 379; s. im übrigen Äthylalkohol und die verschiedenen Gärungen.
 Gärungsmilchsäure 158, 159; im Harn 646; im Magen 365, 379; Nachweis 381; bei Milchgerinnung 508, 509.
 Gärungsprobe im Harne 637, 642.
 Gärungssaccharometer 643.
 Galaktonsäure 168.
 Galaktosamin 131, 170.
 Galaktase 516.
 Galaktose 150, 153, 156, 163, 167, 168, 170; Beziehung zur Glykogenbildung 312; Vorkommen, im Harne 644, in Zerebrosiden 476, 478—480.
 Galaktoside 155.
 Galaktosidoglucose 529.
 Galle 328—352; Absonderung 328, 329; antiseptische Wirkung 403—405; Einwirkung auf Eiweißverdauung 399, auf Gallenabsonderung 329, auf Fettresorption 398, 417—419; Menge 328; Vorkommen, im Harne 632, 633, im Mageninhalte 376; Zersetzung im Darne 402, 421.
 Gallenblase; Sekret 330.
 Gallenfarbstoffe 286, 289, 331, 341—352; Reaktionen 345, 346, 633; Übergang in den Harn 633; Ursprung 342—344.
 Gallen fisteln 328, 404.
 Gallenkonkremente 352, 353.
 Gallensäuren 331—341; im Harne 632; Nachweis 632; Resorption 421.
 Gallenschleim 330.
 Gallertgewebe 425.
 GALLOIS' Inositprobe 453.
 Gallussäure 579; Verhalten im Tierkörper 621.
 Gase; der Lymphe 271; des Blutes 674 bis 688; des Darminhaltes 401, 402; der Galle 351; des Harnes 607; des Hühneries 501; der Lymphe 271, 689, 690; des Mageninhaltes 379; der Milch 519, 524; der Muskeln 458, 462; des Speichels 355, 356; der Transsudate 690.
 Gasgesetze und osmotischer Druck 2, 3, 18.
 Gaswechsel 691, 719; durch die Haut 673; bei Ruhe und Arbeit 698—700.
 Gaswechselkonstanten 724, 725.
 Gefäßwand; Beziehung zur Blutgerinnung 248, 249; zur Transsudation 277.
 Gefrierpunkterniedrigung 3, 4.
 Gehirn 473—488.
 Gelatine; s. Leim.
 Gelatosen 93.
 Gele 11, 24, 25.
 Gentisinsäure 580, 583; Verhalten im Tierkörper 621.
 Gerbsäure; Verhalten im Tierkörper 621.
 GERHARDTSCHE Azetessigsäurereaktion 652.
 Geschwindigkeitskoeffizient (— konstante) 28, 43, 44.
 Gewebefibrinogene 257, 291.
 Gicht 268, 553.
 Glandulae parathyreoidea 295, 450.
 Glaskörper 485, 486.
 Glatte Muskeln 470—472.
 Gleichgewichtskonstante 27, 28, 47.
 Gliadin 83, 84.

- Globan 81.
 Globin 14, 84, 122, 218, 226.
 Globuline 73, 80, 81, 83, 243; im Harne 626, 627; s. im übrigen die verschiedenen Globuline.
 Globulosen 100.
 Glukal 134.
 Glukofruktokinase 529.
 Glukoheptose 154.
 Glukokinine 321.
 Glukononose 156.
 Glukonsäure 164.
 Glukosamin 66, 67, 127, 128, 154, 169, 170, 427, 494, 664; Beziehung zur Glykogenbildung 313.
 Glukosaminsäure 154, 170.
 Glukose 150—160, 163, 164—167; Bildung und Ursprung 324—328; Abbau 324; im Blute 210, 265, 266; im Diabetes 321 bis 323, 775; im Harne 634—644; in Lymphe 271; in Transsudaten 278, 282, 283; Hemmung der Rohrzuckerspaltung 51; Nachweis 635—638; quantitative Bestimmung 639—643; Resorption 414 bis 417.
 Glukosoxim 154.
 Glukothionsäure 155, 244, 288, 306, 425.
 Glukozyanhydrin 153.
 Glukuron 171.
 Glukuronsäure 161, 170—172, 325, 427; Beziehung zur Glykogenbildung 311; gepaarte Glukuronsäuren 171, 348, 577, 578, 613, 614, 621; im Blute 217; in der Galle 331; im Harne 593—595, 645, 646; Synthese 613, 621.
 Glutamin 115.
 Glutaminsäure 67, 71, 83, 115, 116; Mengen in Proteinen 83, 85, 89, 91, 96.
 Glutarsäure; im Harne 610.
 Glutathion 71, 662, 709, 710.
 Gluteine 92.
 Glutenkasein 126.
 Glutenproteine 126; s. sonst die Prolamine.
 Glutin; s. Leim.
 Glutokyrin 103.
 Glykocholat 334.
 Glykocholeinsäure 333.
 Glykocholsäure 331, 332, 333; bei verschiedenen Tieren 350, 351; Resorption 421.
 Glykodesoxycholsäure 333, 334.
 Glykogen und Glykogenbildung 14, 46, 244, 287, 308—313, 452, 454, 741—743; Beziehung zur Milchsäurebildung 456, 457, zur Muskelarbeit 454; Verhalten im Hunger 309.
 Glykogenbildner 312.
 Glykokoll 67, 83, 106, 311, 401; im Harne 654; Entstehen im Organismus 568, 569; Mengen in Proteinen 83, 85, 89, 92, 96; Synthesen mit Glykokoll 31, 32, 567 bis 569.
 Glykolaldehyd; als Zuckerbildner 325.
 Glykolyse 266, 776.
 Glykoproteide 73, 127—131.
 Glykoside 37, 48, 153, 155, 165.
 Glykosidspaltende Enzyme 37, 153.
 Glykosurie 314—321; alimentäre 316.
 Glykozyamin 449, 623.
 Glyoxylyase 159.
 Glyoxylsäure 567; als Reagens 78; Verhalten im Tierkörper 567.
 Glycerin 181, 210; Beziehung zur Alkoholgärung 157; zur Azetonbildung 649, zur Glykogenbildung 311.
 Glycerinaldehyd 164; Milchsäurebildung 159, und Zuckerbildung 324.
 Glycerinphosphorsäure 187, 191, 476; im Harne 593, 599.
 Glycerinsäure 107, 324.
 Glycerophosphatase 191, 475.
 Glycerosen 163.
 Glyzin; s. Glykokoll.
 Glyzinaanhydrid 69.
 Glyzylalanin 70, 71.
 Glyzylasparaginylleuzin 69.
 Glyzylglutamylglyzin 68.
 Glyzylglyzin 69, 70.
 Glyzylglyzinamid 69.
 Glyzyltyrosin 68, 71.
 GMELINSche Gallenfarbstoffreaktion 345, 347; im Harne 633.
 Goldzahl 19.
 Gorgonin 95.
 GRAAFSoher Follikel 491.
 Grammolekulare Lösungen 4.
 Grundumsatz 753.
 Guajakonsäure 631, 704.
 Guajakreaktion 629, 630, 704.
 Guanase 38, 143, 238.
 Guanidin 61, 67, 124, 446, 449, 450; Beziehung zur Tetanie 296.
 Guanidinbuttersäure 449.
 Guanidinessigsäure; s. Glykozyamin.
 Guanin 134, 138, 142—145; im Harne 562.
 Guaningicht 144.
 Guaninpentosid; s. Vernin.
 Guano 144, 552.
 Guanogallensäure 334.
 Guanosin 135.
 Guanosindesamidase 137.
 Guanosinphosphorsäure 136.
 Guanovulit 502.
 Guanylnukleinsäure 134.
 Guanylsäure 134, 138, 139, 163.
 GULDBERG-WAAGESches Gesetz 26.
 GÜNZBURGS Salzsäureagens 381.
 Gulose 163.
 Gummi 175, 177; tierisches 593.
 GUNNING-LIEBENS Azetonreaktion 650.
 Gynesis 599.
 Haarballen 408.
 Haare 87—90, 662, 663; Farbstoffe 666 bis 668.
 Hämagglutination 217.
 Hämase 30.
 Hämataerometer 694.
 Hämatin 226, 227, 229, 230, 242; im Harne 629; neutrales 225.
 Hämaminsäuren 234, 237, 238, 342.
 Hämatoblasten 244.

- Hämatogen 496, 502.
 Hämatoidin 239; Beziehungen zu Bilirubin 239, 342; im Harn 658.
 Hämatokrit 259.
 Hämatoporphyrin 230, 231, 233; bei niederen Tieren 669; Beziehung zu Urobilin 588.
 Hämatoporphyrinoidin 233.
 Hämatoskop 240.
 Hämaturie 629.
 Hämerithrin 241.
 Hämin 227—229, 243, 630.
 Hämochrom 217, 218, 226.
 Hämochromogen 218, 226, 227.
 Hämoglobin 14, 73, 84, 217—223, 235, 704; gasbindende Fähigkeit 676—679, 683, 686; Menge im Blute 218, 262; s. im übrigen Oxyhämoglobin.
 Hämoglobinurie 629.
 Hämolyse und Hämolsine 54, 193, 194, 215.
 Hämophilie 258.
 Hämo­porphyrin 231—233.
 Hämo­pyrrole 238.
 Hämo­pyrrolkarbonsäuren 234, 238.
 Hämorhodin 225.
 Hämo­verdin 225.
 Hämo­zyanin 73, 241.
 HÄESERScher Koeffizient 608.
 Haftdruck 8.
 Haifische; Galle 331; Harnstoff bei ihnen 267, 537.
 Halogenierte Proteine 65, 95.
 HAMMARSTENS Gallenfarbstoffreaktion 346, 347, 633.
 Haptogenmembran 509.
 Harn 531—661; Azidität 533—536; Bestandteile: anorganische 600—607, organische, pathologische 623—655, physiologische 537—600, zufällige 610—623; Gärung, alkalische 535, 656, saure 655; Menge und feste Stoffe 607—610; physikalische Eigenschaften 535—537.
 Harnfarbstoffe 584—592; medikamentöse 623.
 Harngifte 600.
 Harn­griß 658.
 Harnindikan 574.
 Harn­konkremente 658—661.
 Harn­purinbasen 563, 564.
 Harnsäure 142, 143, 331, 446, 551—562; im Blute 211, 267; Eigenschaften und Reaktionen 559—561; Entstehung und Verhalten im Tierkörper 553—559; quantitative Bestimmung 561, 562; Vorkommen, in Konkrementen 658, 659; im Schweiß 672, in Sedimenten 656.
 Harnsäuresteine 656—661.
 Harnsedimente 533, 655—658.
 Harnstoff 537—545; Eigenschaften und Reaktionen 541—544; Entstehung und Ursprung 123, 303, 538—541; quantitative Bestimmung 542—544; Vorkommen, im Blute 211, 266, 537, in der Galle 331, 348, 559, in Muskeln 446, in Lymphe und Transsudaten 278, 281, 282, 283, im Schweiß 672.
 Harnstoffglukuronsäure 594.
 Harnzucker; s. Glukose.
 Harnsäuren; im Harn 623.
 Hausenblase; s. Fischleim.
 Haut 662—673; Ausscheidungen durch dieselbe 669—673; Chlordepot 663.
 Hautblasenflüssigkeit 283.
 Hauttalg 669, 670.
 Hefenukleinsäure 138, 139, 140, 163.
 Hefezellen 33; Beziehung zu Vitaminen 762 bis 766.
 Heidelbeeren; Farbstoff im Harn 623.
 Helikoproteid 131.
 HELLERSche Eiweißprobe 77, 79, 80; im Harn 624, 625.
 HELLER-TRICHMANNsche Blutprobe 630.
 Hemikollin 93.
 Hemi­elastin 91, 209.
 Hemigruppe in Proteinen 99.
 Hemipepton 99.
 Hemipyo­zyanin 286.
 Hemizellulosen 178, 398.
 Hemmung von Enzymwirkungen 49—52.
 HENREYSches Absorptionsgesetz 9, 22.
 Heparin 254, 305.
 Heparphosphatid 305.
 Hepatopankreas 386.
 Heptose 150; im Harn 645.
 Hering; Sperma 86, 139; Fett 180.
 Herzmuskel 454, 457, 458; Glykogen 454; Phosphatide 189, 457.
 Heteroalbumosen 100—102, 104.
 Heterogene und homogene Systeme 29.
 Heterosyn­tonose 126.
 Heteroxanthin 142, 562, 563.
 Hexazety­glukosamin 664.
 Hexenmilch 525.
 Hexonbasen 122—125.
 Hexosen 150, 163—169.
 Hexosephosphorsäure 434.
 Hexosephosphorsäureester 156.
 Hexothymidinphosphorsäure 136.
 Hexozytidinphosphorsäure 136.
 Hippokoprosterin 192, 197.
 Hippomelanin 666.
 Hippursäure 32, 211, 567, 617, 618, 658.
 Hirsnsäure 478.
 Hirudin 199.
 Histamin 122, 123, 301, 446.
 Histidin 67, 83, 86, 122, 123, 154; im Harn 599, 654; Mengen in Proteinen 83, 85, 86, 89, 91, 96, 122.
 Histone 73, 84, 85, 87, 126, 132, 133, 226, 291; im Harn 629.
 Histo­pepton 85.
 Histo­zym 38, 532, 571.
 Hoden 489, 491.
 Höhenklima; Wirkung auf Blut 261.
 VAN'T HOFFSche Theorie 2.
 HOFMANNsche Tyrosinprobe 117.
 HOFMEISTERSche Reihe 25, 26.
 Holothurien; Muzin 129.
 Homo­eledonin 447.
 Homogentisinsäure 574, 579, 580—584.

- Homohydrochinon** 582.
Homozerebrin 476, 479.
Honig 164, 168.
HOPPE-SEYLER'S Kohlenoxydprobe 224.
Hordein 83, 84.
Hormone 287, 320.
Horn 88—90.
Hornschwämme 95.
Hühnerei 495—503; Bebrütung 502—504.
Hühnereiweiß 499—501.
Humor aqueus 486.
Hund; Asche des neugeborenen 525; Milch 520.
Hunger; Einwirkung auf Blut 213, 262, 269; auf Harn 538, 549, 554, 595, 603; auf Stoffwechsel 746—748; Empfindung 380, 381.
Hungerglykosemie 316, 317.
Hungerödem 747.
HUPPERTSCHE Gallenfarbstoffreaktion 346, 347, 633.
Hyaline 129, 665, 666.
Hyalogene 127, 129.
Hyaloidin 66, 127, 129, 666.
Hyalomukoid 486.
Hydantoine 622.
Hydrarnion 506.
Hydratation 24.
Hydrazone 155.
Hydrobilirubin 588.
Hydrochinon 574, 619, 623.
Hydrochinonbrenztraubensäure 581.
Hydrochinonglukuronsäure 574.
Hydrochinonschwefelsäure 574.
Hydrogel und Hydrosol 11.
Hydrogenasen 709.
Hydrogenotransportasen 706.
Hydroklastische Oxydation 711.
Hydrolyse; Allgemeines 32, 37; s. im übrigen die verschiedenen Spaltungsprozesse.
Hydroparakumarsäure; s. p. Oxyphenylpropionsäure.
Hydroxyglutaminsäure 67, 116.
Hydroxyhäm 228.
Hydroxyhämoglobine 281.
Hydroschwefelsäure 341.
Hyoglykocholsäure 384.
Hyperglykämie 314 u. ff.
Hyper- und Hypotonie 5, 215.
Hypnotica und Glykogenbildung 311.
Hipohirnsäure 777.
Hypophyse 300, 301; Beziehung zur Glykosemie 323, 324.
Hypophysin 301.
Hypothyreoidismus 296.
Hypoxanthin 134, 135, 138, 142, 143, 145, 446; im Harn 562.

Ichthidin 497, 502.
Ichthin 502.
Ichthulin 73, 131, 497, 502.
Ichthylepidin 94.
Igotin 452.
Ikterus 328, 342, 352; Harn dabei 633.
Imidazol 141, 154.
Imidazoläthylamin s. Histamin.
Imidazolaminoessigsäure 599.
Imidazolderivate; im Harn 587.
Imidazolpropionsäure 122.
Immunisierung 50, 52, 54, 55.
Immunkörper 54.
Indigoblau, Indigotin 576—578; Oxydation 658, 703.
Indigorot, Indirubin 577.
Indikan, Harnindikan; s. Indoxylschwefelsäure.
Indikanproben 576, 577.
Indikatoren 59.
Indol 91, 120, 121, 401, 571, 572, 574 bis 577, 622.
Indolaminopropionsäure; s. Tryptophan.
Indolazetursäure 578, 579.
Indolessigsäure 120, 578, 579.
Indolpropionsäure 120.
Indoxyl; s. unter Indol.
Indoxyläthylalkohol s. Tryptophol 158.
Indoxylglukuronsäure 171, 658.
Indoxylschwefelsäure 211, 268, 574—577.
Inkrete 287.
Innere Reibung 16.
Inosin 135, 451.
Inosinsäure 134, 138, 145, 163, 446, 451.
Inosit 452—454; Beziehung zur Glykogenbildung 311; im Harn 646.
Inositogen 455.
Insulin 320—323, 775.
Integrativfaktor 560.
Intrazelluläre Enzyme 41.
Inulin 168; Beziehung zur Glykogenbildung 310.
Invertin (Invertase) und Inversion 27, 37, 172, 173; im Magen 370; im Darm 384.
Invertzucker 172.
Ionen; Theorien 3, 4; Wirkungen 55—58, 456.
Ionenkonzentration und Ionenaktivität 60.
Isoamylalkohol 157, 158.
Isoamylamin 112.
Isobiliansäure 336.
Isobuttersäure 611.
Isobutylalkohol 113, 157, 158.
Isobutylamin 111.
Isobutylglyoxal 617.
Isobutylhydantoin 113.
Isocholansäure 335.
Isocholesterin 192, 197, 669, 670.
Isocholsäure 341.
Isodesoxybiliansäure 336.
Isodynamie 720, 721, 751.
Isoelektrischer Punkt 13, 14, 15, 21, 24, 56.
Isokaprinsäure 112.
Isolaktose 46.
Isoleuzin 67, 113, 114; bei Gärung 158.
Isoleuzylvalinhydrat 71.
Isolithobiliansäure 336.
Isolinolsäure 180.
Isomaltose 46, 174, 176, 210; im Harn 593.
Isosaccharin; Beziehung zur Glykogenbildung 311.
Isoserin 108.

- Isosmotische Lösungen 3.
 Isotonie 5, 215.
 Isotrope Substanz 440.
 Isovaleriansäure 111.
- JAFFÉ-OBERMAYERSche** Indikanprobe 576.
 Janthinin 669.
 Jekoleinsäure 181.
 Jekorin 305, 348, 474.
 Jod 56; im Blute 212; in Drüsen 292 bis 294; in Proteinen 65, 95; in Schweiß 673.
 Jodfette 437, 528.
 Jodgorgosäure 95.
 Jodoform; Verhalten im Tierkörper 613.
 Jodospongin 95.
 Jodothyrim 292, 294.
 Jodthyreoglobulin 293, 294.
 Jodverbindungen; Übergang in Milch 530, in Speichel 360.
 Jodzahl 182, 184.
JOLLES' Indikanprobe 577.
 Julin 655.
- Kachexia thyreopriva 296.
 Kadaverin 36, 125, 654.
 Kaffein oder Koffein 142; Wirkung auf Muskeln 459.
KAHLENBERGS Reaktion auf Cholesterin 195.
 Kaliumsalze 56, 57; Ausscheidung 606; s. im übrigen die verschiedenen Organe und Flüssigkeiten.
 Kalksalze 56, 57, 429; Ausscheidung 606, 607; Bedeutung für enzymatische Prozesse 203, 251—254, 388, für Tetanie 295, 775; Mangel in der Nahrung 433; s. im übrigen die verschiedenen Organe und Flüssigkeiten.
 Kalorimetrie 719, 720, 725—727, 753 bis 756; indirekte 724, 726—729.
 Kalorische Koeffizienten 725, 726.
 Kalziumkarbonat in Konkrementen 659 bis 661, in Sedimenten 657.
 Kaliumoxalat; im Harn 565; in Sedimenten 657; in Steinen 659—661.
 Kalziumphosphat; in Harnsedimenten 657; in Harnsteinen 659—661.
 Kalziumsulfat; in Harnsedimenten 657.
 Kampfer; Verhalten im Tierkörper 171, 621.
 Kamphoglukuronsäure 171.
 Kanirin 447.
 Kaolin 13, 23; Enteiweißungsmittel 76, 80.
 Kaprinsäure 179, 510.
 Kapronsäure 114, 179, 510.
 Kaprylsäure 179, 510.
 Karamel 173.
 Karbaminoreaktion 105.
 Karbaminosalze 105.
 Karbaminsäure 545; im Blute 211, 539; im Harn 545; Beziehung zur Harnstoffbildung 539; Paarung mit Aminosäuren 105.
 Karbaminsäureäthylester 545.
 Karbazol; Verhalten im Tierkörper 615.
- Karbohämoglobine 225.
 Karbolharn 574.
 Karbolignase 48, 325.
 Karbolsäure; Beziehung zur Ochronose 429; s. sonst Phenole.
 Karboxylase 157.
 Karminsäure 669.
 Karnaubinsäure 532.
 Karnaubon 185, 532.
 Karnaubylalkohol 670.
 Karnin 446, 451.
 Karnitin 446, 451.
 Karnomuskarin 452.
 Karnosin 446, 450, 451.
 Karotin 212, 492, 498.
 Karpfen; Eier 497; Muskeln 456; Sperma 146.
 Kartoffeln; Ausnutzung im Darne 416.
 Karyogen 491.
 Kaseinsäure 67, 126.
 Kaseinsäure 67, 126.
 Kasein 73, 81, 83, 510; aus Frauenmilch 521, 522; aus Kuhmilch 510—514; Abstammung 527; als Nährstoff 412, 760; Verhalten zu Lab 512—514, zu Magensaft 514.
 Kaseinate 511.
 Kaseinokyrin 103.
 Kaseonphosphorsäure 514.
 Kaseosen 100.
 Kastorin 670.
 Katabolismus 715.
 Katalasen 703; s. die Flüssigkeiten und Gewebe.
 Katalysatoren und Katalyse 27—30; s. auch Enzyme.
 Kataphorese 13; von Enzymen 39.
 Kathämoglobin 225.
 Katzenmilch 520.
 Kefir 517, 519.
 Kephalin 187—189, 297, 474, und Blutgerinnung 252—254.
 Kephalsäure 188.
 Kerasin 476, 479, 480.
 Keratine 73, 87—90, 370, 397, 495, 662.
 Keratinpepton 88.
 Ketoaldehyde 617.
 Ketonaldehydmutase 159.
 Ketone; Verhalten im Tierkörper 614, 618.
 Ketosäuren 157; intermediäre Stoffwechselprodukte 611, 612, 616, 617, 619.
 Ketosen 150.
 Ketosis 688.
 Kiefersameneiweiß 126.
 Kieselsäure; Vorkommen im Bindegewebe 425, in Federn und Haaren 663, im Harn 607, im Hühneri 502, in der Schilddrüse 294.
 Kinasen 40; s. auch Blutgerinnung und Pankreassaft.
 Kindspech; s. Mekonium.
KJELDHALSche Stickstoffbestimmungsmethode 542.
 Klupanodonsäure 180.
 Klupein 86, 87.

- KNAPPSche** Zuckerbestimmungsmethode 641, 642.
Knochen und **Knochengewebe** 91, 429 bis 435; **Umsatz im Hunger** 603; **Verdauung** 370.
Knochenerde 430, 431.
Knochenmark 179, 200, 431.
Knorpel 426—429; **Verdauung** 370, 396.
Knorpelleim 428.
Koagulationserregende Enzyme 38; s. im übrigen **Labenzym** und **Thrombin**.
Koaguline 254.
Koagulosen 46, 102.
Koalbumosen 102.
Koapeptide 102.
Kobragift 54, 188.
Kochenille 669.
Kochennillessäure 669.
Kochsalz; s. **Chlornatrium**.
Koeffizient; **HÄSERScher** 608; **kalorischer** 725, 726; **lipämischer** 263; **lipozytischer** 194; **urotoxischer** 600.
Körperdepots 740, 741, 748—750.
Koffein 142.
Kohlehydrate 149—178; im **Harne** 593, 634—645; in **Milch** 516—518; in **Proteinen** 66, 127, 132, 207, 208; **Bedeutung für Azetonbildung** 647, 648, für **Fettbildung** 439, für **Glykogenbildung** 310, 312, für **Muskelarbeit** 468; **Eiwirkung auf Darmfäulnis** 405, **Resorption** 414 bis 417; **Synthese, enzymatische** 46; **unzureichende Zufuhr** 758; **Verhalten im Darne** 398, 401, im **Magen** 375, 377; s. im übrigen die verschiedenen **Kohlehydrate**.
Kohlehydratphosphatide 187.
Kohlehydratphosphorsäure 156, 455.
Kohlenoxydblutproben 224, 225.
Kohlenoxydhämochromogen 227.
Kohlenoxydhämoglobin 224.
Kohlenoxydmethämoglobin 225.
Kohlenoxydvergiftung 225, 318, 538.
Kohlensäure; **Assimilation** 30; bei der **Alkoholgärung** 156—158; im **Blute** 246, 247, 677—688; **Tension** 683—688; im **Darme** 401; in **Lungen** 691—696; in der **Lymph**e 271, 689; im **Magen** 379; in **Muskeln** 452.
Kohlensäureausscheidung; bei **Arbeit** und **Ruhe** 462, 729, 730; **Abhängigkeit von Temperatur** 673; **Ausscheidung durch die Haut** 673.
Kohlensäurehämoglobin 225; **Dissoziation** 686.
Koi in 73, 90, 96.
Kokzinsäure 669.
Kolamin 186, 191.
Kollagen 73, 91, 92, 424, 426, 428, 429; **Verdauung** 92, 370, 396.
Kolloid 129, 492, 493.
Kolloide 11—26; **Ausfällung** 18—21; **Theoretisches darüber** 21—24; **Kataphorese** 13; **osmotischer Druck** 14; **Filtrierbarkeit** 15; **Diffusion** 16; **innere Reibung** 16; **optische Eigenschaften** 17.
Kolloidzysten 492.
Kolostrum 519, 524, 525.
Komplementablenkung 55.
Komplemente 54.
Konalbumin 500.
Kopaivabalsam und **Harn** 623.
Koproporphyrin 231, 234, 235, 584.
Koprosterin 192, 193, 197.
Korksäure 671.
Kornea 429.
Korneamukoid 430.
Kornein 73, 94, 95.
Kornkristallin 95.
Krappfarbstoff 623.
Kreatin 446, 447—450, 474, 623; **Beziehung zur Arbeit** 464, zur **Harnstoffbildung** 447, 539; **Vorkommen im Blute** 211, 267, im **Harne** 547—551.
Kreatinin 446, 447—450, 547—551; **Beziehung zur Arbeit** 464; im **Blute** 211, 267; im **Schweisse** 672.
Kreatosin 452.
Krenilabrin 86, 87.
Kresol; s. **Parakresol**.
Kresolschwefelsäure 572—574.
Kristalline 486.
Kristallinse 486, 487.
Kristalloide 11, 12.
Kröpfe 295, 296.
Krötensekret 671.
Krotensäure 611.
Krustaceorubin 669.
Kryptopyrrol 238, 242.
Kryptopyrrolkarbonsäure 238, 242.
Kuhmilch 507—520; **Analysemethoden** 518—520; **Gerinnung mit Lab** 512; **Zusammensetzung** 518—520.
Kuminsäure 615; **Verhalten im Tierkörper** 619.
Kuminursäure 619.
Kumys 517, 519.
Kupfer 61.
Kynurensäure 66, 579, 584.
Kynurin 584.
Kyrine 103.
Kyroprotsäuren 66.
Kystome 492—495.
Labenzyme; s. **Chymosin**.
Labdrüsen 361.
Labzymogene 371.
Lachs; **Sperma** 86.
Lackfarbe des Blutes 247.
Lävulinsäure 128, 163.
Lävulose; siehe **Fruktose**.
Lävulosurie 643.
Laiose 644.
Laktalbumin 73, 510, 515.
Laktase 37, 384, 517.
Laktazidogen 455, 466, 467.
Laktoglobulin 510, 514, 515.
Laktone 150.
Laktoprotein 515.
Laktose; s. **Milchzucker**.
Laktosurie 644.

- Lanolin 197.
 Lanopalmitinsäure 670.
 Lanozerin 670.
 Lanozerinsäure 670.
 Laurinsäure 179, 184, 510.
 Laurylalanylglyzin 69.
 Leber 302—308; Beziehung zur Fibrinogenbildung 200, zur Glykogenbildung 312—314, zur Harnsäurebildung 556 bis 558, zur Harnstoffbildung 540, 541, zur Kreatinbildung 450, 548, zur Lymphbildung 274, 275; Eiweißvorrat 303; Enzyme 306; Fett 304, 305; Zuckerbildung 314—327.
 Leberatrophie; akute gelbe 306; Wirkung auf Blut 267, auf Harn 540, 616, 654.
 Leberexstirpation; Ausscheidung von Ammoniak 540, 555, von Harnsäure 555, 556, von Harnstoff 540, von Milchsäure 555, 592, 593.
 Leberzirrhose; Aszitesflüssigkeit 281; Wirkung auf Harn 540.
 LEGALSche Azetonreaktion 651.
 LEGALSche Indolreaktion 121.
 Legumin; s. Erbsenlegumin.
 Leichenalkaloide 36.
 Leichenwachs 437.
 Leim 25, 73, 92, 93, 96; Fäulnis 401; Nährwert 412, 760, 761; Verdauung 370, 396.
 Leimgebendes Gewebe; s. Kollagen.
 Leimpeptone 93, 103.
 Leimsäure 92.
 Leinöl; Verfütterung davon 528.
 Leinölsäure 180.
 Leitfähigkeit 4.
 LEOS Zucker 643, 644.
 Lepidoporphyrin 669.
 Lepidotsäure 669.
 Lethal 184.
 Leukämie; Blut 142, 242, 268, 552; Harn 552, 553, 563, 604; Milz 290.
 Leukonuklein 291.
 Leukopoliin 478.
 Leukozyten 242—244; Anzahl 242; Beziehung zur Blutgerinnung 243, 249, 250, zur Fibrinogenbildung 200, zur Resorption 411.
 Leuzin 67, 111—113; Beziehung zur Azetonbildung 647, 650, zur Harnsäurebildung 558, zur Harnstoffbildung 540; Mengen in Proteinen 83, 85, 89, 96; Verhalten bei Gärung 158; Vorkommen im Harne 654.
 Leuzinimid 71, 113.
 Leuzinsäuren 112, 617.
 Leuzylalanin 68.
 Leuzyldiglyzylglyzin 70.
 Leuzylglyzin 68.
 Leuzylhistidin 68.
 Leuzylleuzin 70.
 Leuzylpentaglyzylglyzin 68, 70.
 Leuzyltetraglyzylglyzin 68.
 Leuzyltriglyzylglyzin 68.
 Leuzyltryptophylglutaminsäure 68.
 Leuzylzystin 68.
 Lezithalbumine 81, 82, 187.
 Lezithine 185, 187—189, 216, 244, 248, 497; Beziehung zur Protoplasmagrenzschicht 8; s. im übrigen die verschiedenen Gewebe und Säfte.
 Lezithinzucker 187.
 Lichenin 178.
 LIEBENSche Azetonreaktion 650.
 LIEBERKÜHNS Alkalialbuminat 97; Drüsen 383.
 LIEBERMANN-BURCHARDS Cholesterinreaktion 195.
 Lienasen 288.
 LIFSCHÜTZS Cholesterinreaktion 195, 196.
 Ligamentum nuchae 90, 425.
 Lignin 177.
 Lignozerinsäure 478, 480, 481, 532.
 Linolensäurereihe 179.
 Linolsäurereihe 179.
 Linsenfasern 486.
 Linsenkapsel 486.
 Lipanin; Resorption 419.
 Lipasen 37, 181; im Blute 210, 244; im Darne 384, 776; im Fettgewebe 439; in der Leber 306, 392; im Magen 365, 372; in der Milch 516; im Pankreassaft 391, 776.
 Lipochrome 211.
 Lipoidase 244.
 Lipoide 8, 186; Beziehung zur Protoplasmagrenzschicht 8; Gehalt im Blute 262, 263, 774, 775.
 Lipoidschwefel 474, 481.
 Lipoproteide 69.
 Lipurie 654.
 Lithium 56, 268.
 Lithiumurat 558, 559.
 Lithobiliansäure 336.
 Lithobilinsäure 408.
 Lithocholsäure 335—339.
 Lithofellinsäure 341, 408.
 Lithursäure 600.
 Livetin 496.
 Lotahiston 84.
 Lungen 700.
 Lungenkatheter 696.
 Lungensteine 701.
 Luteine 211, 344; im Blutserum 211; in Corp. lutea 492; im Eidotter 498.
 Lykoperdin 665.
 Lymphagoga 9, 274.
 Lymphdrüsen 200, 275.
 Lymphe 270—275, 689.
 Lymphozyten 242, 292; Zusammensetzung 292.
 Lysalbinsäure 98.
 Lysin 62, 67, 83, 85, 125, 126; im Harne 654; Mengen in Proteinen 83, 85, 86, 89, 91, 96, 125, 126.
 Lysokephaline 188.
 Lysolezithine 188.
 Lysozithin 188.
 Lysursäure 125.
 d-Lyxose 170.

- Mästung** 744.
Magen; Bedeutung für die Verdauung 377 bis 379; Beziehung zur Darmfäulnis 404, 405; Selbstverdauung 380; Verdauung im Magen 374—380.
Magendrüsen 361.
Magenfistel 361.
Magenlipase 372.
Magensaft 361—373; Absonderung 361 bis 363, 365, 372, 373; Bestimmung des Säuregrades 381; Menge 365; Wirkung 366—379; Zusammensetzung 364, 365.
Magenschleimhaut 361.
Magnesiumsalze 56; Vorkommen im Harn 606, 607, in Knochen 431, 435, in Konkrementen 407, 657—661, in Muskeln 458, 469; s. im übrigen die verschiedenen Säfte und Gewebe.
Makrele; Sperma 86.
Malonamid und Harnsäurebildung 556.
Malonsäure; Übergang in Harn 610.
Maltase 37, 173, 358, 359, 384.
Maltodextrin 176.
Maltose 37, 155, 173, 174, 176; Resorption 414, 415; Vorkommen im Harn 644.
Mandelsäure 615.
Mandelsäureester 49.
Mandelsäurenitril 46.
Mangan 56; Bedeutung für Oxydationen 704.
Mannit 151, 164, 311.
Mannonose 156.
Mannonsäure 164.
Mannose 48, 154, 156, 163, 164, 167; Beziehung zur Glykogenbildung 312; Verhalten im Tierkörper 154, 156.
Marcitin 36.
Margarin und Margarinsäure 182.
MASCHKE'S Kreatininreaktion 549, 550.
Massenwirkungsgesetz 26, 45.
Mastix 13, 76, 80.
Maulbeersteine 659.
Mekonium 407.
Melainin 667.
Melanine 666—668; im Auge 485; im Harn 631, 632.
Melanogen 632.
Melanoidine 61, 666.
Melanoidinsäure 666.
Melanoproteine 667.
Melanotische Geschwülste 631, 632.
Melanurie 632.
Melissylalkohol 185.
Membrane, semipermeable 1, 2, 16, 713.
Membranine 129, 429, 486.
Menschenfett 180, 437.
Menschenhaare 88.
Menschenmilch 520—525; Asche 526; Zusammensetzung 522—524.
Menstrualblut 212, 268.
Menthol; Verhalten im Tierkörper 621.
Menthylglukuronsäure 645.
Merkaptan 67, 88.
Merkaptursäuren 622.
Mesitylen; Verhalten im Tierkörper 615.
Mesitylensäure 615, 619.
Mesitylenursäure 619.
Mesobilirubin 343.
Mesobilirubinogen 343, 588.
Mesobiliviolin 343.
Mesobiliviolinogen 343.
Mesohämין 231, 343.
Mesoinosit 453.
Mesoporphyrin 231, 233, 343.
Mesoporphyrinogen 233, 343.
Metabolismus 714.
Metacholesterin 192, 193, 196.
Metakaseinreaktion 513.
Metalbumin 493.
Metaphosphorsäure 133; Eiweißreagens 77, 625.
Methämoglobin 222, 223; im Harn 629.
Methal 184.
Methan und Sumpfgas 401, 402.
Methose 164.
Methyläthylmaleinimid 238, 242.
Methyläthylmaleinsäureanhydrid 238.
Methyläthylpyrrole 238.
Methylalkohol; Verhalten im Tierkörper 614.
Methylenblau; Reduktion 516, 706, 710.
Methylenitan 164.
Methylglykokoll; s. Sarkosin.
Methylglykoside 48, 153.
Methylglyoxal 154, 159; Beziehung zur Milchsäurebildung und Zuckerabbau 159, 324, 325, 617, zur Zuckerbildung 325.
Methylguanidin 446, 452; im Harn 551, 599, 655.
Methylguanidinessigsäure; s. Kreatin.
Methylhämine 228.
Methylharnstoff 545.
Methylhydantoinensäure 613.
Methylierungen im Tierkörper 297, 624; von Proteinen 65.
Methylimidazol 154.
Methylindol 578; u. sonst Skatol.
Methylindolin 576.
Methylmerkaptan 64, 401, 402, 623.
Methoxyfurfurol 167, 332.
Methylpentosane 160.
Methylpentosen 149, 160.
Methylphenylalanin 582.
Methylphenylkarbinolglukuronsäure 621.
Methylpiperidin 623.
Methylpyridin; Verhalten im Tierkörper 622; Vorkommen im Harn 599.
Methylpyridylammoniumhydroxyd 447, 622.
Methylsulfosäure 64, 66, 89.
Methylthiophen 620.
Methyluramin; s. Methylguanidin.
Methylxanthin 142, 562, 563.
MERTSCHE'S Probe 368.
Mikroorganismen bei der Verdauung 403.
Mikrorespirometer 705.
Mikrotonometer 694.
Milch 507—530; Ausnutzung im Darne 413, 420; Einfluß der Nahrung 526, 527; Verhalten im Magen 378, 521; s. im übrigen die verschiedenen Milchsorten.
Milchdrüsen 507.

- MilCHFett 510; Abstammung 527, 528.
 Milohkügélchen 509.
 Milchsäuregärung 158; im Darne 399; bei Glykolyse 157—159, 266, 776; im Magen 379; in der Milch 516.
 Milchsäuren 107, 157, 158—160, 266, 324 bis 326, 379, 381, 460, 611; Beziehung zur Azetonbildung 647; zur Arbeit 463, 466, 715; zur Harnsäurebildung 555; s. im übrigen die verschiedenen Milchsäuren.
 Milchsáft 270.
 Milchzucker 37, 153, 155, 516—518; als Glykogenbildner 312; Resorption 414, 415; Übergang in den Harn 644; Ursprung 528, 529.
 MILLONs Reaktion 78.
 Milz 287—290; Beziehung zum Eisenstoffwechsel 289, 290, zur Fibrinogenbildung 200, zu Gallenfarbstoffbildung 289, zur Harnsäurebildung 290.
 Mineralsäuren; alkalientziehende Wirkung und Wirkung auf Ammoniakausscheidung 534, 545, 546.
 Mineralstoffe; Ausscheidung im Hunger 603, 606.
 Mingin 599.
 MÖRNERsche Tyrosinprobe; s. DENIGÈS Probe.
 Mol 26.
 MOLISCHsche Naphtholzuckerprobe 167.
 Molken 509.
 Molkeneiweiß 512, 513.
 Monoaminosäuren; s. Aminosäuren.
 Mononukleotide 134, 137.
 Monosaccharide 149, 150.
 Monoxycholansäure 336.
 Monoxystearinsäure 180, 183.
 Montansäure 185.
 MOOREsche Zuckerprobe 165.
 Morphin; im Harne 623; in der Milch 529.
 Mukoide 127, 128, 129, 370, 424, 425, 429, 430; in Transsudaten 277, 281; s. im übrigen die verschiedenen Gewebe.
 Mukoidkystome 492—495.
 Mukoitin 427.
 Mukoitinschwefelsäure 127, 171, 425, 426, 427.
 Mukonsäure 614.
 Mukosin 427.
 Mundschleim 356.
 Murexidprobe 560, 561.
 Muskarin 190.
 Muskelarbeit; chemische Prozesse 462 bis 468; Wirkung auf Stoffwechsel 464 bis 467.
 Muskelfarbstoffe 445, 446.
 Muskelfasern 440; Permeabilität 7, 458, 467.
 Muskelkraft; Ursprung 744—746.
 Muskelmagen 90.
 Muskeln; glatte 470—472; quergestreifte 440—470; Extraktivstoffe 446—457; Zusammensetzung 468—470.
 Muskelplasma 441.
 Muskelerum 441.
 Muskelstarre 459—461.
 Muskelstroma 443, 445.
 Muskelsyntonin 445.
 Muskelzucker 452, 454.
 Muskulin 442, 443, 444.
 Mutarotation 152, 153.
 Mutterkorn 121, 123.
 Muzin 127—129, 169; im Harne 599, 628, Verdauung 128, 370, 397.
 Muzinähnliche Substanzen; in Galle 331, 350; im Harne 599, 628; in Nieren 531.
 Muzinogen 128.
 Muzinoide; s. Mukoide.
 Myelin 474, 478.
 Myelinformen 474.
 Myoalbumin 443, 444.
 Myochrom 445.
 Myogen 442, 444.
 Myogenfibrin 442, 444.
 Myoglobulin 443, 444.
 Myohämatin 445.
 Myokonin 447.
 Myoproteid 445.
 Myoprotein 442.
 Myosin 201, 243, 441, 442, 443.
 Myosinferment 443.
 Myosinfibrin 442.
 Myosinogen 442, 444.
 Myosinosen 100.
 Myristinsäure 179, 180, 184, 511.
 Myrizin 185.
 Myrizylalkohol 185.
 Mytilit 447, 454.
 Mytolin 445.
 Myxödem 296.
 Nabelstrang 128, 425.
 Nägel 88.
 Nährbedarf 748—767.
 Nährstoffe 715, 750—767.
 Nager; Gallensäuren 335.
 Nahrungsäquivalente 720, 721.
 Naphthalin; Einwirkung auf Harn 623; Verhalten im Tierkörper 615, 621.
 Naphthalinsulfochlorid 70.
 Naphthindol 576.
 Naphthol; Reagens auf Zucker 167; Verhalten im Tierkörper 623.
 Naphtholglukuronsäure 594, 621.
 Naphthoresorzinreaktion 169, 172.
 Narkotika; Beziehung zur Glykogenbildung 311.
 Natriumverbindungen; Ausscheidung durch den Harn 606; Verteilung auf Formelemente und Säfte 56; s. im übrigen die verschiedenen Säfte und Gewebe.
 Nebennieren 297—300; Beziehung zum Diabetes 323, 324; Wechselwirkung mit anderen Organen 300.
 Nebenschilddrüsen 295.
 Neoglukose 775.
 Neosin 447, 452.
 Neosin 129.
 Neottin 447.
 Neozerotinsäure 185.
 Nepenthesenzym 366.

- Nephrorosein 579.
 Nerven 473, 483.
 Nervon 777.
 Nervonsäure 777.
 NEUBAUER-ROHDES Eiweißreaktion 77.
 NEUBERG-RAUSCHWEGERS Cholesterinreaktion 195.
 Neugeborene; Asche 526; Blut 262; Eisen 307, 526; Fett 436; Harn 533, 537, 538, 552, 589; Leber 307; Phosphatide 186.
 Neuridin 474, 481.
 Neurin 190, 446, 452.
 Neuroglobulin 473.
 Neurokeratin 87, 88, 474.
 Neurosäure 480.
 Neurostearinsäure 480.
 Neutralfette; s. Fette.
 Nieren 531; Beziehung zur Bildung der Hippursäure 570, zur Glykosurie 314, 315.
 Nierendiabetes 315.
 Nilpferdgalle 341.
 Ninhydrinreaktion 79.
 Nitrate; im Harn 606.
 Nitri e; Verhalten im Tierkörper 613.
 Nitritmethämoglobin 224.
 Nitrobenzaldehyd; Verhalten im Tierkörper 620.
 Nitrobenzoesäure 620.
 Nitrobenzol 707; Verhalten im Tierkörper 619.
 Nitrohippursäure 620.
 Nitrophenazetursäure 620.
 Nitrophenol; Verhalten im Tierkörper 619.
 Nitrophenornithursäure 620.
 Nitrophenylazetaldehyd 620.
 Nitrophenylessigsäure 620.
 Nitrophenylpropionsäure 167; Verhalten im Tierkörper 575.
 Nitrosoindolnitrat 121.
 Nitrotoluole; Verhalten im Tierkörper 621.
 Nitrotyrosin 66.
 Nitrozellulose 178.
 Norisozuckersäure 170.
 Norleuzin 67, 114.
 Novain 451, 452; im Harn 599.
 Nubecula 533, 599, 655.
 Nuklealkörper 135.
 Nuklealreaktion 135.
 Nukleasen 38, 137, 288, 384, 394.
 Nukleinasen 137.
 Nukleinbasen; s. Purinbasen.
 Nukleine 133; Beziehung zur Harnsäurebildung 554; Verhalten zu Magensaft 370, zu Pankreassaft 396.
 Nukleinplättchen 244.
 Nukleinsäuren 131–141; in der Thymus 291; eiweißfällende Wirkung 78; Verdauung 137.
 Nukleinsäurehiston 293, 491.
 Nuklealbumine 73, 81, 82, 132, 216, 243; in Galle 330, 352; im Harn 628; in Nieren 532; in der Thymus 291; in Tran sudaten 277; Verhalten zur Pepsinverdauung 132, 369.
 Nukleohiston 84, 244, 275, 290, 291; im Harn 629.
 Nukleon 452; in Milch 515; in Sperma 489.
 Nukleoprotamin 132, 490, 491.
 Nukleoproteide 73, 82, 127, 131–148; s. im übrigen die verschiedenen Organe.
 Nukleosidasen 137.
 Nukleosidessamidasen 137.
 Nukleoside 135, 163.
 Nukleosin s. Thymin.
 Nukleotidasen 137.
 Nukleotide 136.
 Nutzeffekt 736.
 NYLANDERS Reagens; s. ALMÉN-BÖTTGERSche Zuckerprobe.
 Oberflächenspannung 8, 17, 20.
 OBERMAYERS Indikanprobe 576.
 OBERMÜLLERS Cholesterinreaktion 196.
 Oblitin 452.
 Ochronose 429.
 Ödembildung 275.
 Ölsäure 179, 180–182, 186.
 Ohr; Flüssigkeiten 488.
 Oktadezylalkohol 671.
 Oktaozetylzellobiose 664.
 Olein und Oleinsäure 180, 182, 183, 188.
 Oleobutyrostearin 179.
 Oleopalmitostearin 179.
 Oligurie 609.
 Olivenöl, Resorption 419; Wirkung auf Gallenabsonderung 329.
 Onuphin 129.
 Ooporphyrin 231, 233, 236.
 Oorodein 501.
 Oozyan 501.
 Opalisin 515, 522.
 Ophiotoxin 671.
 Opium; Übergang in die Milch 529.
 Ornithin 67, 118, 123, 124.
 Ornithursäure 124, 619.
 Orthokresol 572.
 Orthonitrophenylpropionsäure; s. Nitrophenylpropionsäure.
 Orotsäure 516.
 Orylsäure 515.
 Orzinprobe 162, 172.
 Osamine der Zuckerarten 154.
 Osazone 155.
 Osimine 154.
 Osmometer 14.
 Osmose 4; osmotische Versuche 4–6.
 Osmotischer Druck 1–11, von Kolloiden 14, 15; s. im übrigen die verschiedenen tierischen Flüssigkeiten.
 Osone 156.
 Ossein 91, 430.
 Osseomukoid 128.
 Ossifikation 434.
 Osteomalazie 433, 434.
 Otholithen 488.
 Ovalbumin 66, 83, 499, 500.
 Ovarialzysten 492–495.
 Ovoglobulin 499.
 Ovokeratin 89.

- Ovomukoid 128, 129, 500, 501.
 Ovovitellin 66, 73, 496, 497.
 Oxalat und Blutgerinnung 199, 201, 257.
 Oxalatsteine 659.
 Oxalsäure; Abstammung 565, 566; im Harn 565, 610; Verhalten im Tierkörper 565, 567.
 Oxalsaurer Kalk; s. Kalziumoxalat.
 Oxalursäure 552.
 Oxime der Zuckerarten 154.
 Oxonsäure 552, 565.
 Oxyaminobernsteinsäure 67, 116.
 Oxyaminokorksäuren 67, 116.
 Oxyaminosäuren 67.
 Oxybenzoesäure 117; Verhalten im Tierkörper 619.
 Oxybenzole 615.
 Oxybuttersäure 111; Entstehung 646 bis 650; Nachweis und Bestimmung 653, 654.
 Oxychinoliné 621.
 Oxychinolinkarbonsäure; s. Kynurensäure.
 Oxycholesterin 192, 193, 196, 474, 670.
 Oxydasen 143, 288, 702; s. im übrigen die Gewebe und Säfte.
 Oxydationen 31, 701—713; im Diabetes 321, 322.
 Oxydiaminokorksäure 67.
 Oxydiaminosebazinsäure 67, 126.
 Oxydone 706.
 Oxydoreduktion 710.
 Oxyfettsäuren; in Tierfett 180—184.
 Oxygenasen 703, 704.
 Oxyglutaminsäure 67, 83, 116.
 Oxyhämatin; s. Hämatin.
 Oxyhämoglobin 217—223; Bindung von Kohlensäure 686; Dissoziation 676—679; Menge im Blute 218, 262; Übergang in den Harn 629; Verdauung 370, 397.
 Oxyhämozyanin 241.
 Oxyhydroparakumarsäure 579.
 Oxykarbazol 615.
 Oxyketone; Verhalten im Tierkörper 621.
 Oxymandelsäure 616.
 Oxyethylfurfural 79, 167, 168.
 Oxy-naphthalin 615.
 Oxyphenylaminopropionsäure; s. Tyrosin.
 Oxyphenyläthylamin 117, 617.
 Oxyphenyläthylalkohol; s. Tyrosol.
 Oxyphenylbrenztraubensäure; intermediäres Stoffwechselprodukt 581, 582, 614, 616, 617; Tyrosinsynthese 617.
 Oxyphenyllessigsäure 117, 579, 580; Verhalten im Tierkörper 615, 616, 617, 621.
 Oxyphenylmilchsäure 616.
 Oxyphenylpropionsäure 117, 579, 580, 621.
 Oxyprolin 67, 83, 119; Mengen in Proteinen 83, 92, 96.
 Oxypropylprolinanhydrid 71.
 Oxyproteinsäuren 596—598.
 Oxyprotsulfonsäure 66.
 Oxypprimidin 147.
 Oxypropylidinkarbonsäure; s. Oxyprolin.
 Oxyssäuren, aromatische; Übergang in den Harn 579, in Schweiß 672.
 Oxytryptophan 121.
 Oxyzellulosen 178.
 Ozontheorie 701.
 Ozonüberträger 221.
 Palmitin 182.
 Palmitinsäure 179, 180—182, 188.
 Palmitylleithin 188.
 Pankreas 386, 387; Beziehung zur Diabetes 320—322, zur Resorption 420, 421, zur Thyreoidea und Nebennieren 323, 324.
 Pankreasamylase 390, 391.
 Pankreasdiabetes 318, 323.
 Pankreaslab 397.
 Pankreaslipase 390, 391, 392.
 Pankreaspro-eide 386.
 Pankreassaft 387—397; Absonderung 387 bis 390; Wirkung auf Nährstoffe 393 bis 397, auf Polypeptide 396.
 Pankreassteine 397.
 Papayotinwirkung 102.
 Parabansäure 552.
 Paraglobulin; s. Serumglobulin.
 Paraglykocholsäure 333.
 Parakasein 513.
 Parakresol; Entstehung bei Fäulnis 117, 401, 572, 582.
 Paralbumin 493.
 Paramethoxyphenylalanin 582.
 Paramethylphenylalanin 582.
 Paramidophenol 615.
 Paramilchsäure; s. Fleischmilchsäure.
 Paramuzin 494.
 Paramyelin 478.
 Paramyosinogen 442, 443.
 Paranuklein; s. Pseudonukleine.
 Paranukleinsäure 514.
 Paraoxyphenyllessigsäure und -propionsäure 401; s. auch die Oxyssäuren.
 Paraoxyphenylmilchsäure 616.
 Parathyreoidea 295, 450.
 Paraxanthin 142, 564; im Harn 562.
 Parenteral eingeführte Nährstoffe 41, 42, 409.
 Parotis 354.
 Parotisspeichel 356.
 Parovarialzysten 495.
 Pektinstoffe 177.
 Pellagra 767.
 Pemphigus chronicus 283.
 Pennatulin 95.
 Pennazerin 671.
 Pentakrinin 669.
 Pentamethylendiamin; s. Kadaverin.
 Pentosane 160, 161; Verdauung 422.
 Pentosen 150, 160—163, 210; Beziehung zur Glykogenbildung 313; im Harn 161, 644—645; in Milch 517; in Nukleinsäuren 134—140; Resorption 415.
 Pentoside 135.
 Pentosurie 644, 645.
 PENZOLDTS Azetonreaktion 651.
 Pepsin 37, 366—370; im Harn 599.
 Pepsinchlorwasserstoffsäure 370.
 Pepsindrüsen 361.
 Pepsinglutinpepton 103.

- Pepsinogen 373.
 Pepsinpeptone 103.
 Pepsinproben 367—368.
 Pepsinverdauung 366—370; Produkte derselben 98, 99, 101, 103, 369, 370.
 Peptasen 393.
 Peptidasen 37.
 Peptinring 72.
 Peptide oder Polypeptide 68—72, 73; Beziehung zur Alkaptonurie 580; im Harn 598; Verhalten zu Enzymen 49, 397, 777.
 Peptone 73, 98—104, 115, 370, 401; Resorption 410—412; Vorkommen im Harn 623, 626, im Magen 378.
 Peptonplasma 198.
 Perikardialflüssigkeit 277, 279.
 Perilymphe 488.
 Peritonealflüssigkeit 277, 280, 281.
 Perkaglobulin 502.
 Permeabilität 6, 7; der Blutkörperchen 6, 7, 9, 263, 264; der Gefäßwand 277; der Muskeln 7, 458.
 Peroxydasen 703—705.
 Peroxyde; Beziehung zur Oxydation 703.
 Peroxyprotsäure 66.
 Perspiratio insensibilis 720.
 Perzin 86, 87, 122.
 PETTENKOFERSche Gallensäureprobe 332.
 Pferdemiche 520; Kasein 520.
 Pflanzen; chemische Vorgänge 30, 31; Proteine 62, 83, 84.
 Pflanzengummi 175, 177.
 Pflanzennukleinsäuren 138.
 Pflanzenschleim 175, 177.
 Pfortaderblut 415.
 Phagozytose 243.
 Phasen 12.
 Phaseomannit 452.
 Phenazetursäure 571, 617, 619, 620.
 Phenazetylglutamin 620.
 Phenole; Ausscheidung durch Harn 572 bis 574, 621, 623; Entstehung bei Fäulnis 117, 401; Verhalten im Tierkörper 401, 572—574.
 Phenolglukuronsäure 594.
 Phenolschwefelsäure 572—574; im Schweiß 672.
 Phenyläthylamin 116.
 Phenylalanin 67, 83, 92, 116; Mengen in Proteinen 83, 85, 89, 92, 96; Verhalten zu Alkaptonurie 580—582, im Tierkörper 616, 617.
 Phenylalanylalaninanhydrid 71.
 Phenylaminobuttersäure; Verhalten im Tierkörper 615, 622.
 Phenylaminoessigsäure; Verhalten im Tierkörper 615, 616, 622.
 Phenylaminopropionsäure; s. Phenylalanin.
 Phenylazetylaminobuttersäure 622.
 Phenylazetylaminooessigsäure 622.
 Phenylazetylglutamin 620.
 Phenylbrenztraubensäure 616, 617.
 Phenylbuttersäure; Abbau 617, 619.
 Phenyllessigsäure; bei Fäulnis 116, 401; Verhalten im Tierkörper 619, 620.
 Phenylglyoxylsäure 615, 616.
 Phenylglukosazon 155, 166.
 Phenylhydrazinprobe 155, 166; im Harn 637.
 Phenylkapronsäure 617, 619.
 Phenylketobuttersäure; Verhalten im Tierkörper 622.
 Phenylmilchsäure 614, 616, 617.
 Phenylxybuttersäure 619.
 Phenylxypropionsäure 618.
 Phenylpropionsäure; Entstehung bei Fäulnis 116, 401; Verhalten im Tierkörper 615, 617, 618.
 Phenylsemikarbazid 542.
 Phenylvaleriansäure 617.
 Philothion 709.
 Phlebin 217.
 Phlorhizindiabetes 315, 324.
 Phlorhizinvergiftung 304, 309; s. auch Phlorhizindiabetes.
 Phlorogluzin; als Reagens 161, 162, 172.
 Phocaecholalsäuren 341.
 Phonopyrrolkarbonsäure 238.
 Phosphatasen 37.
 Phosphate 56, 156; im Harn 602—605; Bedarf an solchen 433; s. im übrigen die verschiedenen Phosphate.
 Phosphatide 185—191, 194, 210, 331; s. im übrigen die Gewebe und Organe.
 Phosphatsteine 657.
 Phosphaturie 604.
 Phosphoglykoproteide 127, 131.
 Phosphoproteine 73, 81, 82.
 Phosphor 61, 81, 132, 133, 218.
 Phosphorfleischsäure 452; im Harn 599; s. auch Nukleon.
 Phosphorhaltige Harnbestandteile 599.
 Phosphorphosphatid 478.
 Phosphorsäure 134, 138, 156, 452, 455, 466.
 Phosphorsäureester 155.
 Phosphorvergiftung 35; Einwirkung auf Ammoniakausscheidung 540, 546, auf Blut 200, 202, auf Harnstoffausscheidung 538, 540, auf Milchsäureausscheidung 592, 593; Fettdegeneration als Folge davon 437; Leber dabei 306, 308; Veränderungen des Harnes 622.
 Photomethämoglobin 223.
 Phrenosin 479.
 Phrenosinsäure 532.
 Phtalsäure; Verhalten im Tierkörper 614.
 Phylloerythrin 348.
 Phylline 237.
 Phylloporphyrin 231, 237.
 Phyllopyrrol 238, 342.
 Phyllopyrrolkarbonsäure 239, 342.
 Phymatorhusin 666; im Harn 631.
 Physetölsäure 181, 185.
 Phytase 452.
 Phytin 452.
 Phytol 236.
 Phytosterine 192, 197.
 Pikraminsäure 79.
 Pikrinsäure 167.
 Pilokarpin; Wirkung auf Absonderung von Darmsaft 383, Pankreassaft 387, Speichel

- 360, auf Ausscheidung von Harnsäure
 553, von Kohlensäure im Magen 380.
 Piperidinglykosurie 318.
 Piqûre 317.
 PIÑAS Tyrosinprobe 117.
 Pituglandol 301.
 Pituitrin 301.
 Plasma; s. Blutplasma.
 Plasmolyse 4, 5.
 Plasmoschise 250.
 Plastein 46, 102.
 Plasteinogen 102.
 Plazenta 505.
 Pleuraflüssigkeit 277, 279, 280.
 Pneumonisches Infiltrat; Lösung desselben
 35, 36, 286, 700.
 Polarisationsprobe; im Harne 638, 639, 643.
 Polyamylosen 177.
 Polynukleotide 134.
 Polypeptide; s. Peptide.
 Polypeptide 72.
 Polypeptidphosphorsäure 514.
 Polyperrythrin 669.
 Polysaccharide 37, 149, 160, 174—178.
 Polyurie 608.
 Polyzythämie 269.
 Porphyrine 231—237; im Harne 630, 631.
 Porphyrinurie 631.
 Potentiometrische Reaktionsbestimmung
 58, 59.
 Präglobulin 244, 291.
 Präputialsekret 670.
 Präzipine 52.
 Proenzyme 40; s. Enzyme.
 Prolamine 62, 83, 84, 125.
 Prolin 67, 68, 118; Mengen in Proteinen 83,
 85, 89, 91, 96.
 Propylphenylalanin 68, 71.
 Propepsin 373.
 Propeptone 98.
 Propionsäure 618.
 Propylalkohol 157, 615.
 Propylbenzol; Verhalten im Tierkörper 615.
 Propylenglykol; Beziehung zur Glykogen-
 bildung 311.
 Propylvalinhydrat 71.
 Prosekretin 362, 384, 389.
 Proserozym 252.
 Prostatakonkremente 491.
 Prostatasekret 490.
 Prosthetische Gruppe 132.
 Protagon 474, 475—477.
 Protalbinsäure 98.
 Protalbumosen 100—102, 104.
 Protamine 73, 84, 85—87, 115, 123, 126,
 132, 133.
 Proteasen 34, 37.
 Proteide 73, 126—148; s. im übrigen die
 verschiedenen Proteidgruppen.
 Proteine; Allgemeines 61—73; s. im übrigen
 Kap. 2 und die verschiedenen Proteine.
 Proteinochrom 119.
 Proteinoide; s. Albumoide.
 Proteinsäuren; im Harne 595—598.
 Proteinzystin 108.
 Proteosen 100.
 Prothrombine 203, 251—256.
 Protoelastose 91.
 Protokatechusäure; Verhalten im Tier-
 körper 574.
 Protokyrine 103.
 Protone 86.
 Protosyntonose 126.
 Prototoxide 53.
 Protsäure 447.
 Prunase 47.
 Pseudocholestan 193, 336.
 Pseudochylöse Ergüsse 280.
 Pseudoglobulin 205, 206, 207.
 Pseudoglykogenbildner 312.
 Pseudohämie 229.
 Pseudoharnsäure 556.
 Pseudomuzin 129, 281, 493.
 Pseudonukleine 82, 133.
 Pseudonukleinsäure; s. Parannukleinsäure.
 Pseudopepsin 366.
 Pseudophrenosin 479.
 Pseudozerebrin 479.
 Psittakofulvin 668.
 Psyllaalkohol 670.
 Psyllasäure 670.
 Ptomaine 36.
 Ptyalin 37, 357, 358.
 Puffer 59, 682, 683, 685.
 Pulmoweinsäure 700.
 Purin 141.
 Purinbasen 134, 135, 141—146, 154, 157,
 211, 244, 268, 446, 474; Beziehung zur
 Muskelarbeit 464; im Harne 562—565.
 Purinoxidasen 288, 554.
 Purinpentoside 135, 137.
 Purpur 669.
 Putreszin 36, 124, 654.
 Putrin 36.
 Pyin 280, 286.
 Pyinsäure 286.
 Pylorusdrüsen 361.
 Pylorusreflex 375.
 Pylorussekret 374.
 Pyogenin 286.
 Pyosin 286.
 Pyoxanthose 286.
 Pyozyanin 286.
 Pyridin; Verhalten im Tierkörper 622.
 Pyrimidin 146.
 Pyrimidinbasen 134, 135, 146—148.
 Pyromukursäure 620.
 Pyromuzinornithursäure 620.
 Pyroschleimsäure 618, 620.
 Pyrrol 623.
 Pyrrolderivate 237—239, 668.
 Pyrrolidinkarbonsäure; s. α -Prolin.
 Pyrrolidonkarbonsäure 115.
 Pyrrolreaktion 120.
 Quadriurate 560, 658.
 Quappe; Sperma 139.
 Quecksilbersalze; Giftwirkung 56.
 Quellung 25, 26, 460.
 Quellungsdruck 275.
 Querczinit 453.

- Querzit; Beziehung zur Glykogenbildung 311.
 Quotient; Harnkohlenstoff: Stickstoff 609; Stickstoff: Homogentisinsäure 581; Zucker: Stickstoff 326, 327; Respirationsquotient 319, 327, 725, 726, 729.
- Rachitis 433, 434, 762, 764.
 Radioaktivität 57.
 Raffinose 174.
 Rahm 521.
 Ranzigwerden der Fette 181.
 Reaktion; Ordnung derselben 27; Reaktion einer Lösung; Bestimmung 58, 59.
 Reaktionsgeschwindigkeit 26, 27.
 Reduktasen 709.
 Reduktions-Oxydationspotentiale 713.
 Reduktionsprozesse 31, 32, 618; s. im übrigen die verschiedenen Kapitel.
 Reduktodehydrocholsäure 338.
 Reduktonovain 599.
 Refraktometerkoeffizient 608.
 REICHERT-MEISSLS Zahl 184.
 Renntiermilch 520.
 Renoschwefelsäure 532.
 Resazetophenon; Verhalten im Tierkörper 621.
 Resorption 408—424.
 Respiration; s. Kap. 17, 719.
 Respirationsquotient; s. oben Quotient.
 Rest- oder Regulierungskohlensäure 670.
 Restphosphorsäure 455.
 Restreduktion; im Blute 210, 264.
 Reststickstoff; im Blut 211, 266.
 Retikulin 73, 94, 424.
 Retina 484, 485.
 Reversible Reaktionen 18, 26, 28, 45—48, 174.
 REYNOLDSche Azetonreaktion 651.
 Rhamnose 153, 160.
 Rheum; Wirkung auf Harn 623, 634.
 Rhodan; im Harn 595, 613; im Magensaft 365; in Speichel 357.
 Rhodizonsäure 453.
 Rhodophan 485.
 Rhodoporphyrin 237.
 Rhodopsin 484.
 Ribose 134, 138, 140, 151, 163.
 Ringkot 406.
 Rizinuslipase 181.
 ROBERTS Zuckerbestimmungsmethode 642.
 Roggenbrot; Ausnutzung 413, 416.
 Rohfaser; Verdauung 423.
 Rohrzucker; Inversion 27, 37, 173; Resorption 415; Übergang in Harn 314.
 Rohseide 94, 95.
 ROSENBACHS Gallenfarbstoffprobe 633; Harnprobe 654.
 ROSENHEIMS Oxycholesterinreaktion 196, 197.
 ROVIDAS hyaline Substanz 216, 489.
 Rubilinsäure 343.
 RUBNERS Standardzahlen 721, 722.
 RUBNERS Zuckerreaktion 166.
 Rüböl; Fütterung damit 436.
- Rückenmark 483.
 Ruhe; Stoffwechsel 461—465.
- Saccharase 37, 384, 773.
 Saccharin; als Glykogenbildner 311.
 Saccharomyces apiculatus 168.
 Saccharose; s. Rohrzucker.
 Säureglykosurie 316.
 Säuren; s. Mineralsäuren und organische Säuren.
 Säurezahl 184.
 Sahidin 478.
 Salizin 30.
 Salizylaldehyd 702.
 Salizylsäure; Verhalten im Tierkörper 619; Wirkung auf Harnsäureabsonderung 553.
 Salizylursäure 619.
 SALKOWSKIS Cholesterinreaktion 195.
 Salmin 86.
 Salmonukleinsäure 139.
 Salze; Wirkung 55—58; antagonistische 57.
 Salzglykosurie 315, 316.
 Salzplasma 199.
 Salzsäure; s. Chlorwasserstoffsäure.
 Samandarin 671.
 Samen 489—491.
 Santonin; Wirkung auf Harn 623, 634.
 Saponifikation 181.
 Saponine 193, 216.
 Sapotoxine 670.
 Sarkin; s. Hypoxanthin.
 Sarkolemma 440.
 Sarkomelanin 666.
 Sarkoplasma 440.
 Sarkosin 447; Verhalten im Tierkörper 613.
 Sauerstoff; Mengen im Blute 675—679; Tension in der Alveolarluft 692—697; im Blute 687, 694, 696; in den Geweben 697, 698; s. im übrigen die verschiedenen Organe und Säfte.
 Sauerstoffmangel; Wirkung auf Eiweißzerfall 297, 538, 565, 595, auf Milchsäureausscheidung 593, auf Thyreoida 297.
 Schaf; Milch 520; Wolle 87—89, 670.
 Schalenhaut; der Hühnereier 87—89, 501.
 SCHARDINGERSche Reaktion 516.
 SCHERERSche Inositprobe 453.
 Schilddrüse 293—297, 700.
 Schildpatt 88.
 Schlangengift; Wirkung auf Blutgerinnung 204, 248, 257.
 Schleim und Schleimstoff; s. Muzin und die verschiedenen Organe.
 Schleimgewebe 425.
 Schleimsäure 168, 311.
 Schmetterlinge; Farbstoffe 669.
 SCHÜTZSche Regel 45.
 Schutzkolloide 19, 101.
 Schwalbennester, eßbare 129.
 Schwangerschaft 316.
 Schwefel; in Proteinen 61—64, 88, 90, 91, 92, 218; s. auch die verschiedenen Proteine; im Harn 595—598, 605, 606, 612, 613; Verhalten im Tierkörper 595.
 Schwefelmethämoglobin 225.

- Schwefelsäure als Eiweißreagens 79; Ätherschwefelsäure und Sulfatschwefelsäure 571—578, 605, 606; im Schweiß 672.
 Schwefelsäureester 154.
 Schwefelwasserstoff; aus Proteinen 64, 88, 401; im Harn 144, 596.
 Schwein; Fleisch 144, 469; Milch 520.
 Schweiß 671—673.
 SCHWEIZERS Reagens 177.
 Schwimmblase der Fische; Gase 696; Guanin 144.
 Scyllit 288, 453.
 Scymnol 331.
 Soymnolschwefelsäure 331.
 Sebazinsäure 183.
 Sedimente; s. Harnsedimente.
 Sedimentum lateritium 533, 655.
 Seehunde; Fett 181; Galle 341.
 Seeigel; Eier, Entwicklung 504, 505; Sperma 84.
 Seesternen; Eier, Befruchtung 504, 505.
 Sehnenmucin 128.
 Sehnenscheidenflüssigkeit 284.
 Sehpurpur und Sehrot 484, 485.
 Seidenleim; s. Serizin.
 Seifen 15, 181; Bedeutung für Absonderungen 363, 383, 389, 390, für Emulgierung der Fette 181, für deren Resorption 418.
 Seitenkettentheorie 53.
 Sekretenzyme 41.
 Sekretine 363, 383, 389.
 Selachier; Blut 267; Leber 309.
 Selbstverdauung; des Magens 380.
 Selenoxyd 607.
 SELIVANOFFS Fruktosereaktion 168.
 Semiglutin 93.
 Semikarbazid; Vergiftung damit 566.
 Seminose 167.
 Senna; Einwirkung auf Harn 623, 634.
 Sensibilisation; photobiologische 232.
 Sensibilisatoren 54.
 Sepien 667, 668.
 Sepsin 36.
 Serin 67, 83, 86, 107; Mengen in Proteinen 83, 89, 96; Übergang in den Schweiß 107, 612, 672.
 Serinanhidrid 107.
 Serizin 73, 94—96.
 Seromukoid 207, 209.
 Serosamucin 277.
 Serozym 252.
 Serum; s. Blutserum.
 Serumalbumin 73, 83, 200, 207—209, 271; im Harn 623, 626, 627; Resorption 409.
 Serumglobuline 73, 83, 200, 205—207, 209, 271, 774; im Harn 623, 626, 627.
 Serumkasein; s. Serumglobulin.
 Siedepunktserhöhung und osmotischer Druck 3.
 Sinistrin 131.
 Skatol 91, 120, 121, 401, 571, 572, 578; Verhalten im Tierkörper 578, 622.
 Skatolfarbstoffe 578, 581.
 Skatolkarbonsäure 578, 579.
 Skatolrot 578.
 Skatosin 121.
 Skatoxyl 578.
 Skatoxyglukuronsäure 171.
 Skatoxylschwefelsäure 571, 577—579; im Schweiß 672.
 Skeletine 94—96.
 Skelett 429—435.
 Sklerotika 487.
 Skombrin 86, 87, 103.
 Skombron 84.
 Skorbut 762, 766.
 Smegma Praeputii 670.
 Solanellsäure 338.
 Sorbit 150, 169.
 Sorbose 156, 163, 169.
 Spargeln; Wirkung auf Harn 623.
 Speckhaut 248.
 Speichel 354—361; gemischter Mundspeichel 357; Verhalten im Magen 375, im Darne 397.
 Speicheldrüsen 354.
 Speichelkonkremente 361.
 Spektrophotometrie 239, 240.
 Sperlingseier; Entwicklung 503.
 Sperma; s. Samen.
 Spermakristalle 490.
 Spermatozeleflüssigkeit 281.
 Spermatozoen 85, 86, 490, 491.
 Spermin 490.
 Spezifisch-dynamische Wirkung 738, 744.
 Spezifischer Stickstoff-Hunger 756, 757.
 Sphingin 480.
 Sphingol 477.
 Sphingomyelin 185, 474, 476, 477, 532.
 Sphingosin 478—481, 532.
 Sphygmogenin; s. Adrenalin.
 Spinacen 180.
 Spinnenseide 96.
 Spirographin 129.
 Spongin 73, 94, 95.
 Sponginosen 95.
 Spongosterin 192, 197.
 Sputum 700.
 Squalen 180.
 Stachyose 174.
 Stärke 175—177; Hydrolyse 176, 358, 391; Resorption 414—417; Verdauung 358, 391.
 Standardumsatz 730, 731.
 Stearin 182.
 Stearincholeinsäure 407.
 Stearinsäure 179, 180—182, 184, 188.
 Steinzystin 108.
 Stellasterin 192, 197.
 Stentorin, blaues 669.
 Stereokinase 529.
 Sterine 186, 192—197.
 Sterkobilin 407.
 Sterkorin 197.
 Stethal 184.
 Stickoxydhämoglobin 225.
 Stickstoff, freier; Menge im Blute 675; s. im übrigen die Gase der verschiedenen Flüssigkeiten; in Proteinen 61—63; Methoden der Stickstoffbestimmung 542.
 Stickstoffausscheidung; bei Arbeit und Ruhe 465—468; durch Harn 537 bis

- 571, 574—579, 586—593, 596—600; durch Schweiß 672.
 Stickstoffgleichgewicht 717, 756.
 Stickstoff-Methylzahl 65.
 Stier; Spermatozoen 491.
 Stör; Sperma 86, 139.
 Stoffwechsel; Methodisches 714—729; Abhängigkeit von Ruhe und Tätigkeit 730; Standardumsatz 730, 731; Tagesschwankungen 731, 732; Abhängigkeit von der Größe der Oberfläche 732, 733, von Gewicht, Länge und Geschlecht 733, vom Alter 733, 734, von Hormonen 734, von Sauerstoffdruck und Temperatur 735, 736; bei Muskelarbeit 736—738; bei Nahrungszufuhr 738—740; bei der Assimilation 740, 742—744; bei Zufuhr verschiedener Nährstoffe 743; bei Hunger 746—748; bei der Aufrechterhaltung der Körperdepots 748—750.
 STOKESsche Reduktionsflüssigkeit 222.
 Stroma; der Blutkörperchen 215, 216, 217; der Milchkügelchen 509; des Muskels 445.
 Stromafibrin 217.
 Struma 293.
 Strychnin und Glykosurie 318; Übergang in Harn 623.
 Sturin 86, 87, 122, 126.
 Stutenmilch 520.
 Suberylarginin 671.
 Sublingualis-Drüse 354, -Speichel 356.
 Submaxillaris-Drüse 354, -Speichel 355.
 Submikronen 17.
 Succinodehydrogenase 706.
 Sucre immediat et virtuel 265.
 Sulfatasen 37, 532, 573.
 Sulfatid 478.
 Sulfhämoglobin 225.
 Sulfhydrylverbindungen; Bedeutung 704, 710.
 Sulfonalintoxikation; Harn 234, 630, 631.
 Sumpfgas; s. Methan.
 Suprarenin; s. Adrenalin.
 Suspensionsstabilität 214.
 Sympathikusspeichel 354.
 Synovia 284.
 Synoviamuzin 128, 277, 284.
 Synovin 283.
 Synthesen 31, 619, 740—756, 760; enzymatische 46—48, 52; s. sonst die verschiedenen Organe und Substanzen.
 Syntonin 97, 126.
 Syntoxoide 53.
 Takadiastase 177.
 Talose 163.
 Tartronsäure 556.
 Tataeiweiß 499.
 Taurin 108, 110, 446, 532, 595, 700; Verhalten im Tierkörper 612.
 Taurocholsäure 331, 334, 335; eiweiß-fällende Wirkung 78.
 Taurocholeinsäure 334.
 Taurodesoxycholsäure 334.
 Taurokarbaminsäure 612.
 TEICHMANNsche Kristalle 227.
 Tendomukoid 424.
 Terephthalsäure 65.
 Terpene; Verhalten im Tierkörper 621.
 Terpentinglukuronsäure 645.
 Terpinolöl; Verhalten im Tierkörper 621, 623; Wirkung auf Gallenabsonderung 329, auf Harn 594, 623.
 Tetanie und Schilddrüse 295, 296, 775.
 Tethelin 301.
 Tetraglyzylglyzin 68.
 Tetramethyldiamin; s. Putreszin.
 Tetranukleotide 134, 138, 139.
 Tetronerythrin 241, 669.
 Tetrosen 150.
 Thalassin 671.
 Theobromin 142; Verhalten im Tierkörper 563.
 Theophyllin 142; Verhalten im Tierkörper 563.
 Therapinsäure 180.
 Thioglykolsäure 89.
 Thioglyzylglyzinthioamid 69.
 Thiomilchsäure 63, 67, 89, 110.
 Tiophen; Verhalten im Tierkörper 620.
 Thiophensäure 620.
 Thiophenursäure 620.
 Thiopolypeptide 64, 69.
 Thiosulfat im Harne 612.
 Thiotolen 620.
 THIRY-VELLASche Fistel 383.
 Thrombine 38, 199, 203—205, 250—258.
 Thrombogen 252, 255.
 Thrombokinasen 252, 253, 256, 258.
 Thrombolysin 202.
 Thrombozym 255.
 Thymin 134, 135, 138, 148.
 Thyminsäure 135.
 Thymus 290—293.
 Thymonukleinsäuren 138—140, 291.
 Thynnin 87.
 Thyreoidea 293—297; Beziehung zur Glykosurie 323, 324, zum Stoffwechsel 296.
 Thyreoglobulin 294.
 Thyroxin 293, 294, 295, 297.
 TOLLENS-RORIVES Reaktion 169, 172, 646.
 Toluhydrochinon 583.
 Toluol; Verhalten im Tierkörper 615; halogenierte Toluole 619, 620.
 Tolursäure 169.
 Toluylsäure 615, 619.
 Tonometer 696.
 Tonus, chemischer 461.
 Totenstarre des Muskels 459—461.
 Toxine 36, 52, 153.
 Toxoide 53.
 Toxone 53.
 Tränen 488.
 Transfusion von Blut 269.
 Transsudate 276—284, 690.
 Traubenmolen 506.
 Traubensäure; Verhalten im Tierkörper 611.
 Traubenzucker; s. Glukose.
 Trichloräthylglukuronsäure; s. Urochloral-säure.
 Trichohyalin 662.

- Triglyzylglyzinäthylester; s. Biuretbase.
 Trimethylamin 190; im Harne 599.
 Trinitrophenol 65.
 Trinukleotide 136.
 Triolein 179, 183.
 Trionalvergiftung 234.
 Triosen 150, 157.
 Trioxycholansäure 336.
 Trioxylglutarsäure 163.
 Tripalmitin 179, 182.
 Trippelphosphat; s. Ammoniummagnesiumphosphat.
 Trisaccharide 149, 174.
 Tristearin 179, 182.
 Tritikonukleinsäure 140.
 Trommersche Zuckerprobe 165, 166, 635.
 Trypsin 37, 390, 393—396, 775; Einwirkung auf Proteine 99, 101, 394—396, auf Polypeptide 49, 396; im Harne 599.
 Trypsinfibrinpeptone 103.
 Trypsinogen 387, 388.
 Trypsinpeptone 103.
 Tryptophan 67, 78, 119, 120, 158; Melaninbildung 668; Mengen in Proteinen 83, 92.
 Tryptophol 120, 158.
 Tuberkulinsäure 141.
 Tuboovarialzysten 495.
 Tunizin 664.
 Turakoverdin 668.
 Turazin 231, 236, 668.
 Tyndall-Phänomen 17.
 Tyramin 117, 118, 617.
 Tyrosin 65, 67, 83, 116—118, 158; im Harne 654, 655, 658; Mengen in Proteinen 83, 85, 89, 92, 96, 774; Melaninbildung 299, 668; Verhalten, bei Alkaptonurie 580—583, im Tierkörper 616, 617.
 Tyrosinasen 299, 668, 702.
 Tyrosol 117, 158.
 Uffelmanns Milchsäurereagens 381.
 Ultramikroskop 17.
 Umkoffs Reaktion 524.
 Unterernährung 747, 748.
 Unterschweflige Säure; im Harne 596.
 Uraminobenzoesäuren 619.
 Uraminosäuren 612, 613, 619, 622.
 Uraminsalzylsäure 619.
 Urate 560, 561; in Sedimenten 656, 657.
 Urzyl 134, 135, 138, 147, 148.
 Urease 38, 656.
 Ureidoglukuronsäure 594.
 Urein 544.
 Urethan 545.
 Uridin 135, 136.
 Uridinphosphorsäure 136, 139.
 Urlikase und Urlikolase 557.
 Urlikolyse 557.
 Urinod 600.
 Uroäthioporphyryn 237.
 Urobilin 211, 341, 584, 585, 588—591; Beziehung zu Gallenfarbstoff 588, 589.
 Urobilinogen 341, 585, 588—591.
 Urobilinoide 588.
 Urochloralsäure 171, 613.
 Urochrom 584, 585—587.
 Urochromogen 586.
 Uroerythrin 584, 592.
 Uroferrinsäure 598.
 Urofusochämatin 631.
 Urogen 600.
 Uroglaulin 585.
 Urohämatin 585.
 Urohypertensin 599.
 Urohypotensin 599.
 Urokaninsäure 122, 600.
 Uroleuzinsäure 584.
 Uromelanine 585.
 Urometer 536.
 Uronitrotoluolsäure 621.
 Urophän 585.
 Uroporphyrin 231, 234, 235.
 Urorosein 578, 579.
 Urorubin 585.
 Urorubrohämatin 631.
 Urostealithe 659, 660.
 Urotheobromin; s. Paraxanthin.
 Urotoxischer Koeffizient 600.
 Uroxansäure 552.
 Uroxanthin 574.
 Urozyanin 585.
 Urrhodin 585.
 Ursalzylsäure 619.
 Uterinmilch 506.
 Valeriansäure 112, 114.
 Valin 67, 83, 111; Mengen in Proteinen 83, 89, 96.
 Valylvalin 71.
 Vanadium; in Blutkörperchen 241.
 Verbrennung 720.
 Verbrennungswärme 719.
 Verdauung; s. Kap. 9.
 Vernin 135.
 Vernix caseosa 669.
 Verseifung; s. Saponifikation.
 Verseifungszahl 184.
 Vesikatorblasen 283.
 Vesikulase 490.
 Viridin 36.
 Viskosität 16; des Blutes 247.
 Vitalische Eiterprobe 630.
 Vitamine 750, 761—767.
 Vitellin; s. Ovovitellin.
 Vitellosen 100.
 Vitellolutein 498.
 Vitellorubin 498.
 Vitiatin 452, 599.
 Wachs 185; bei Pflanzen 670.
 Wachstum und Hormone 292, 293, 296, 297, 300, 301, 763, und Vitamine 761 bis 767.
 Waldensche Umkehrung 70.
 Walfische; Fett 180; Milch 520.
 Walrat 184.
 Walratöl 184, 185.
 Walroßgalle 341.
 Wasser; Ausscheidung durch Harn 609 bis 612, durch Haut 671, 672; Bedeutung

- für das Zellenleben 56; Dissoziationskonstante 58.
 Wasserstoffionenexponent 59, 682.
 Wasserstoffionenkonzentration; im Blute 677.
 Wasserstoffsuperoxyd 607, 702, 707, 709.
 Wasserstoffzahl 688.
 WEIDELSCHE Xanthinreaktion 122, 144, 145, 147.
 Weinsäure; Beziehung zur Glykogenbildung 311; Verhalten im Tierkörper 611, 673.
 WEISS; Urochromogenreaktion 587.
 Weizenbrot; Resorption 416.
 Weizenkeime und Vitamine 761—767.
 Weizenkleie und Vitamine 761—767.
 WEYLSche Kreatininreaktion 550.
 WHARTONSCHE Sulze 425.
 Wismut; Übergang in Milch 530.
 Wollfett 670.
 Wundsekret 283.
 Wurmporphyrin 231, 236.
- Xanthin 142—144, 446; im Harne 562, 658; in Harnsedimenten 658, und -steinen 659, 660.
 Xanthinoxidase 288, 702, 709.
 Xanthobilirubinsäure 343.
 Xanthokreatin 550.
 Xanthophan 485.
 Xanthophyll 212, 498.
 Xanthoprotein 65.
 Xanthoproteinsäurereaktion 78.
 Xanthopyrrolkarbonsäure 239.
 Xanthosin 135.
 Xanthhydrolyse 541.
 Xerophthalmie 734.
 Xiphidin 87.
 Xyliton 667.
 Xyloketose; im Harne 644.
 Xylol; Verhalten im Tierkörper 615.
 Xylonsäure 163.
 Xylose 151, 163, 171.
- Yoghurt 517, 519.
- Zähne 434, 435.
 Zahnkaries 435.
 Zahnschmelz 434, 435.
 Zahnstein 361.
 Zein 83, 84; als Nährstoff 412.
 Zellen; Aufnahmefähigkeit 8—10; s. im übrigen die verschiedenen Organe.
 Zellfibrinogen 291.
 Zellglobulin 216.
 Zellmembran 370, 396.
 Zellobiose 178.
 Zellose 178.
 Zellulose 177, 178, 664; Gärung derselben 398, 402; Verdauung 398, 402, 422.
 Zement 434.
 Zerebrin 476, 479; im Eiter 285.
 Zerebron 474, 479.
 Zerebronsäure 478—480.
 Zerebroside 167, 186, 476, 478—480.
- Zerebrospinalflüssigkeit 282.
 Zerolein 185.
 Zerotinsäure 185.
 Zetin 184.
 Zetylalkohol 184, 669.
 Ziegenmilch 520.
 Zimtsäure; Verhalten im Tierkörper 618.
 Zink; in Blut 212, 268; in der Leber 308; Übergang in die Milch 530.
 Zitronen und Vitamine 761—767.
 Zitronensäure; in der Milch 510, 518, 524; Verhalten im Tierkörper 610, 672; im Harn 593.
 Zoofulvin 668.
 Zoomarinsäure 180.
 Zoonerythrin 668.
 Zoosporin 668.
 Zoosterin 192.
 Zucker; im Blute 210, 217, 263—266; im Harne 634—644; Entstehung aus Eiweiß 326, 327; aus Fett 327; Verhalten nach subkutaner Einverleibung 312; vitale Zuckerbildung 314; s. im übrigen die verschiedenen Zuckerarten.
 Zuckerharnruhr; s. Diabetes.
 Zuckersäure 150, 171; Beziehung zur Glykogenbildung 311; Verhalten bei Diabetikern 322.
 Zuckerstich 317.
 Zyanhämoglobin 223.
 Zyanhydrine der Zuckerarten 153.
 Zyanmethämoglobin 223.
 Zyanokristallin 502, 669.
 Zyanursäure 557.
 Zyanwasserstoffsäure; Einwirkung auf Blutfarbstoff 223; Verhalten im Tierkörper 613.
 Zyklopterin 86, 87.
 Zymase 33.
 Zymogene; s. Proenzyme und Enzyme.
 Zymol; Verhalten im Tierkörper 615.
 Zymolindolindolignon 577.
 Zymoplastische Substanzen 250, 252—255.
 Zyprinine 86, 87, 125, 126.
 Zystein 63, 67, 71, 109, 110, 595; Verhalten im Tierkörper 612; bei Reduktionen 704, 710.
 Zysteinsäure 108.
 Zysten; Echinokokkuszysten 283, 665; Zysten der Ovarien 492—495, der Schilddrüse 293.
 Zystin 63, 67, 88, 108, 109, 208; im Harne 595, 654; in Harnkonkrementen 658 bis 661, und -Sedimenten 659—660; im Schweiß 673; Mengen in Proteinen 83, 89, 90; Verhalten im Tierkörper 612, 654, 673.
 Zystinurie 108, 654.
 Zytidin 135, 136.
 Zytidinphosphorsäure 136, 139.
 Zytin 291.
 Zytoglobin 244, 291.
 Zytolyse 504.
 Zytosin 134, 135, 147.
 Zytotoxine 54.
 Zytosym 252.

Namenverzeichnis.

- Abderhalden, E., Enzyme 38, 39, 41, 42, 49, 52, 210, 211; Polypeptide 68 bis 72, 396, 397, 598; Proteinhydrolyse und Aminosäuren 66, 68, 71, 72, 85, 89, 94 bis 96, 101, 108, 111, 112, 114, 115, 118 bis 120, 122, 125, 126, 211, 396, 397, 474, 500, 509, 598, 599; Eiweißreaktion 79; L-hthylepidin 94; Albumosen und Peptone 98, 101, 209; Cholesterin 192, 197; Blut 208, 210, 211, 213, 214, 218, 241, 242, 260, 262; Thyreoidea 297; Adrenalin 298, 299, 321; Magenininhalt 375; Verdauung 101, 378, 400; Duodenalsekret 382; Assimilation 409; Resorption und Eiweißsynthese 412, 413, 759; Zellfett 436; Milch 509, 520, 522, 526; Harnstoff 539; Nukleinstoffwechsel 556; Hippursäurebildung 569, 777; Alkaptonurie 580—582; Harnschwefel und Zystin 612; Merkaptsäuren 622; Pyridin 623; Bence-Jones' Eiweiß 627; saure und basische Nahrung 317, 321, 569, 622, 777; Oxydationsprozesse 708, 712; nicht vollwertige Proteine 760, 763; Eiweißbegriff 774.
- Abel, J., 298, 301.
 Abeles, M., 593.
 Abelmann, M., 414, 420, 421.
 Abelous, J., 599, 709, 710.
 Abelsdorf, G., 485.
 Abraham, 701.
 Achard, Ch., 209.
 Achelis, W., 551, 599.
 Ackermann, D., Fäulnisbasen 36; Aporrhemen 106; Aminosäuren 118, 122, 123; Purinbasen 145, 146; Blutkörperchen 216; Fleischextraktbasen 447, 452; Gärungsmilchsäure 454.
 Ackroyd, H., 566.
 Adam, H., 247.
 Adamkiewicz, A., 78.
 Aders, 92.
 Adler, E., 467, 529.
 Adler, G., 697.
 Adler, O., 162, 169, 265, 429, 630.
 Adler, R., 102, 162, 630.
 Adler-Herzmark, J., 667.
 Adolph, E. F., 682.
 Adrian, C., 577.
 Adriance, J., 522, 525.
 Adriance, V., 522, 525.
 Aducco, V., 534, 599.
- Agduhr, 736.
 Ahlgren, G., 322, 323, 705.
 Albertoni, P., 328, 393, 415.
 Albu, A., 600.
 v. Aldor, L., 626.
 Aldrich, J. B., 670.
 Alister, R. M., 364.
 Allard, E., 327, 652.
 Allers, R. A., 119, 299.
 Allihn, F., 641.
 Alles, R., 671.
 Almagia, M., 326.
 Almén, A., Xanthin 143; Zuckerprobe 166, 638; Fleisch 470; Nahrungsmittel 768.
 Aloy, J., 710.
 Alpern, D., 330.
 Ambard, L., 610.
 Amberg, S., 56, 506, 593.
 Ambronn, H., 664.
 Amerman, G., 369.
 Ameseder, Fr., 184, 495, 669.
 Amiradzibi, S., 450.
 Anthor, K., 180, 436.
 Andersen, A. C., 63, 118, 636.
 Anderson, R. J., 600, 746.
 Andersson, J., 734, 756.
 Andersson, N., 265.
 André, E., 181.
 v. Anrep, 225, 571.
 Anselm, R., 349.
 Ansiaux, G., 200.
 Anthon, 165.
 Appleyard, J. R., 22.
 Araki, T., Blutfarbstoffe 223, 225; Nukleinsäuren 396; Milchsäure 159, 598; Chitin 664, 665.
 Ardin-Delteil, P., 672.
 Argiris, A., 88, 475.
 Argutinsky, P., 470, 672.
 Armstrong, E. F., 44, 46, 47, 153, 156.
 Armstrong, H. E., 46, 47.
 Arnheim, F., 385.
 Arnold, J., 298.
 Arnold, V., 79, 109, 550, 579, 652.
 Arnold, W., 225.
 Arnschink, L., 418.
 Aron, H., 222, 430, 433, 644.
 Aronsohn, E., 736.
 Arrhenius, S., Dissoziationstheorie 3; Katalyse 27, 28; Enzyme 39, 44; Schutzsche Regel 45; Toxin-Antitoxinverbindung 53, 54; Magenininhalt 733.

- Arronet, H., 261.
 Arthus, M., Blutgerinnung 198, 199, 202, 248, 250, 251, 257, 258; Glykolyse 266; Kasein 511, 512.
 Artmann, P., 20.
 Ascherson, 509.
 Ascoli, A., 147, 395, 409, 505.
 Asher, L., Isoserin 108; Blutzucker 210; Lymphe 270, 274, 275; Milz 289, 290, 293; Schilddrüse 296, 297; Nebennieren 300; Leber 302; Resorption 411.
 Ask, F. G., 486.
 Aso, K., 76.
 Athanasiu, J., 437.
 v. Atkinson, H., 438.
 Atwater, W. O., Atmungsapparat 699; Kalorimetrie und Stoffwechsel 720, 722, 723, 736—738, 745, 751, 753, 756, 757; Alkohol, Nährwert 761.
 Aubert, H., 673.
 Auché, A., 211, 345.
 Austrian, C. R., 554.
 Autenrieth, W., 592, 606.
 Avery, 712.
 Ayres, W. C., 484.
 Åkerman, J., 374.

 Baas, H., 392, 568.
 Babcock, 516.
 Babkin, B., 390, 539.
 Bach, A., Oxydationsenzyme 516, 702 bis 704; Philothion 709; Wielands Theorie 710.
 Backus, 689.
 Baer, J., Zystin 108; Thiomilchsäure 110; Glykogen 312; Zuckerbildung 324; Ammoniak 534; Milchsäure 611; Azetonkörper 647.
 v. Baeyer, A., 31, 164.
 Baginsky, A., 350.
 Baglioni, S., 267, 697.
 Baille, A., 307.
 Bainbridge, F. A., 41, 275.
 Baisch, C., 593, 639.
 Baker, J. C., 514.
 Baker, J. L., 174.
 Baker, W., 262, 263, 266, 268.
 Balch, A., 328.
 Baldes, K., 324, 617.
 Baldi, D., 305.
 Baldoni, A., 397, 619.
 Balke, P., 143, 452, 564.
 Bang, J., Histone 84; Guanylsäure 138, 139; Lipoide 186; Nukleohiston 244, 291; Blut und Blutzucker 260—264; Reststickstoff 266; Lymphdrüsen 275, 276, 291, 292; Labenzyme 371; Harnanalytisches 601, 624, 626, 627, 635, 636; Arsen im Harn 607; Zuckerbestimmung 641.
 Banik, E., 490.
 Banting, F. G., 320.
 Barbera, A. G., 270, 274, 329.
 Barbieri, J., 115, 116, 197.
 Barbieri, N. A., 484, 497.
 Barbour, H. G., 736.
 Barcroft, J., Hämoglobin 219, 676 bis 678, 687; Blutgase 674, 675, 695, 696.
 Bardier, E., 599.
 Barger, G., 451.
 Barkan, G., 560.
 Barker, B., 244.
 Barr, D. P., 682, 687.
 Barral, 266.
 Barratt, W., 203, 204, 253, 673.
 La Barre, J., 252.
 Barrenscheen, H., 313, 315, 318, 324, 541.
 Barszczewski, C., 162.
 Bartholomäus, E., 239.
 Basch, K., 527.
 Baserin, O., 348.
 Baskoff, A., 305.
 Bass, R., 268, 574.
 Bassow, 361.
 Bastianelli, G., 384.
 Batelli, F., Urikolyse 557, Oxydationsprozesse 702, 704, 708, 710, 713; Wielands Theorie 705, 708, 712.
 Baudisch, O., 147, 148, 712.
 Baudoux, L., 226.
 Baudrimont, 663.
 Bauer, H., 509.
 Bauer, J., 409, 437.
 Bauer, K., 599.
 Bauer, M., 122.
 Bauer, R., 88, 644.
 Baum, Fr., 121, 138.
 Baumann, E., Diamine 36; Zystin und Zystinurie 109, 654, 655; Thiomilchsäure 110; Kohlehydrate 167, 593, 639; Jodothyryn 294; Desamidierung 325; Darmfäulnis 401, 571; Ätherschwefelsäuren 571, 573—576, 620; Hippursäure 568; Oxysäuren 579, 580; Homogentisinsäure 580, 581, 583, 584; Sarkosin 613; Verhalten aromatischer Stoffe 616, 619; Merkaptoisäuren 622.
 Baumann, L., 119, 226, 378, 400, 451.
 Baumgarten, O., 321, 600.
 Baumstark, F., 474, 482, 631.
 Baumstark, R., 399, 408.
 Bayer, H., 102.
 Bayer, R., 290.
 Bayliß, W. M., Enzyme 42; Enterokinase 385; Sekretin 389; Trypsinogen und Trypsin 387—389, 393—395; Alkaliweiß im Blute 684.
 Bayne-Jones, S., 253.
 Beaumont, W., 376.
 Beccari, L., 346.
 Bechamp, A., 499, 518, 538.
 Becher, 691.
 Bechhold, H., Kolloide 15, 20, 24, 26, 40; Zuckernachweis 636.
 Becht, F. C., 273.
 Beck, C., 465.
 Beckmann, E., 3.
 Beckmann, Ernst, 670.
 Beckmann, W., 546.
 Becqueret, A., 525, 713.

- Beddard, 687.
 Behre, J., 267.
 Behrend, R., 551, 552.
 v. Behring, E., 52.
 Beijerinck, M. W., 175.
 Beker, J. C., 447.
 Bell, B., 300.
 Belloni, E., 516.
 van Bemmelen, J. M., 23, 25.
 Benary, E., 344.
 Bence, J., 247.
 Bence-Jones, H., 627.
 Bendix, E., 161.
 Benedicenti, A., 576.
 Benedict, C., 699.
 Benedict, F. G., Respirationsapparat 699, 719; Kalorimetrie und Stoffwechsel 720, 722, 723, 727, 738, 739, 748, 751, 753—755; Standardumsatz 733—736; Kohlehydratumsatz 744—746; Hunger 746.
 Benedict, H., 595.
 Benedict, S. R., Zuckerprobe 166; Blutanalysemethoden 260; Kreatin und Kreatinin im Blute 267; Harnsäure im Blute 268; Harnuntersuchungen 543, 546 bis 548, 557, 562.
 Benoit, J., 491.
 Benrath, A., 373.
 Berard, E., 499.
 Berdez, J., 666.
 Berenstein, M., 406.
 Bergell, P., Kohlehydrate in Proteinen 66, 208; Peptide 69, 397; Taurin 110; Plazenta 505; Kasein 522; Oxybuttersäure 653.
 Berg, W., 302, 741.
 Berger, W. M., 358.
 v. d. Bergh, A. Hijmans, 211, 345, 348, 352.
 Bergh, E., 90.
 Bergholz, R., 397.
 Bergin, T. J., 405.
 Berglund, H., 541, 558, 593, 643, 654.
 Bergmann, C., 732.
 Bergmann, Max, 773, 774.
 Bergmann, P., 366, 422, 734.
 Bergmann, Wolf., 603.
 Bergmark, G., 739.
 Berkeley, C., 139.
 Berlioz, A., 600.
 Berlinerblau, M., 266.
 Bernard, Claude, Blutzucker 265; Glykolyse 266; Glykogen 308, 314; Pankreas 387, 392, 393; Fettresorption 419.
 Bernert, R., 180, 280.
 Bernheim, A., 280, 281.
 Bernheim, R., 606.
 Bernstein, J., 470.
 Bernstein, N. O., 387.
 Bert, P., 507, 529, 674, 676.
 Bertagnini, C., 619.
 Bertarelli, E., 50.
 Berthelot, M. P. E., 22, 392, 664, 719.
 Bertin-Sans, H., 225.
 Bertrand, G., Arsen 56, 293, 663; Xylonsäure 163; Zuckerbestimmung 264, 639, 640; Tyrosinase 668; Krötengifte 671; Oxydationsenzyme 702, 704.
 Bertz, F., 435.
 Berzelius, J. J., 27, 360.
 Best, C. H., 320, 321.
 Best, Fr., 376.
 Bethe, 674.
 Beumer, H., 194, 263, 297, 432.
 Biach, P., 194.
 Bial, M., Pentosen 161, 162, 645; Glukuronsäuren 171; Diastase 271; Glykogen 313, 314.
 Bialocour, F., 379.
 v. Bibra, E., 308.
 Bickel, A., 364, 365.
 Bidder, F., Mundschleim 356; Speichel 359; Magensaft 365; Pankreassaft 390; Galle 404; Fettresorption 419; Stoffwechsel 720, 746.
 Bie, W., 241, 261.
 Biedert, Ph., 521.
 Biehler, W., 447.
 Biel, J., 520.
 Bielfeld, P., 307.
 Bieling, 708.
 Bienstock, B., 405.
 Biernacki, E., 259, 403, 404.
 Bierry, H., Kataphorese 39; Filtration 40; Enzyme 41, 56, 178, 391.
 Biffi, U., 211.
 Bigwood, 682.
 Billström, J., 742.
 Biltz, H., 106, 552.
 Biltz, W., Kataphorese 13; Kolloide 17, 19, 20; Adsorption 23, 54; Dextrin 176, 177.
 Binét, P., 421.
 Bing, H. J., 187, 305.
 Bingel, A., 211.
 Binger, 695.
 Binz, C., 613.
 Biondi, C., 34.
 Biot, J. B., 696.
 Birchard, Fr., 62, 102, 113.
 Biscaro, G., 516.
 Bisgaard, A., 282.
 Bizio, G., 673.
 Bizio, J., 308.
 Bizzozero, J., 244.
 Bjerre, P., 761.
 Bjerrum, N., 60.
 Blankenhorn, E., 475.
 Blanksma, J., Ribose 163; Galaktose 170; Oxymethylfurfural 167, 168; Fruktose 168; Azeton 652.
 Blatherwick, N. R., 528.
 Bleibtreu, L., 259, 261, 729.
 Bleibtreu, M., 259, 261, 502.
 Blendermann, H., 325, 579, 616.
 Bleyer, B., 515.
 Blix, G., 775.
 Blix, M. G., 259, 730, 732, 737.
 Bloch, 764.
 Bloch, Br., 299, 300, 580, 581, 668.

- Blondlot, N., 404.
 Bloor, R. W., 210, 260, 262, 263, 528.
 Blum, F., Halogeneiweiß 65, 294; Millons Reagens 78; Thyreoida 294; Adrenalin-glykosurie 299.
 Blum, L., Alkaptonurie 580; Zystin 612; Milchsäurebildung 611; Tyrosinabbau 615; Azetonkörper 647.
 Blumenthal, F., Indol und Skatol 121; Pentosen 161, 645; Nukleoproteide 304; Assimilationsgrenze 416; Harnindikan 575.
 Boas, 381.
 Bocarius, N., 490.
 Bocchi, O., 586.
 Bock, A. V., 678, 696.
 Bock, C., 314, 315.
 Bock, J., 223, 225, 267.
 Bock, J. C., 543.
 Boeke, 736.
 Bode, A., 519.
 Boedecker, Fr., 338.
 Boedecker, C., 574.
 Boedtke, E., 601.
 Boehm, P., 302.
 Boehm, R., 197, 454.
 Bohner, R., 118.
 Boehringer, E., 120.
 de Boer, S., 247.
 Boeri, G., 565, 595.
 Boersch, E., 341.
 Boettger, 166.
 Bogdanow, E., 457, 465.
 Bogdanow-Beresowski, 357.
 Bogen, H., 364.
 Bohmannson, G., 635, 636.
 Bohne, A., 334, 340, 341.
 Bohr, Chr., Blutfarbstoffe 217, 219, 225, 226; Ei, Bebrütung 503, 729; Blutgase 674, 676, 677, 680, 686; Gaswechsel 691, 692, 694; Alveolarluft 692; Schwimmblase 697.
 Bokorny, T., 164.
 Boldyreff, W., 376, 383—385, 399.
 Bolin, J., 704.
 Boll, F., 484.
 Bolton, C., 376.
 Bonanni, A., 349, 350, 621.
 Bondi, J., 506.
 Bondi, S., Lipoproteide 69; Serizin 94, 95; Gallensäuren 332—334, 338; Azetessigsäure 652.
 Bondzynski, St., Koprosterine 197; Ovalbumin 499, 500; Urochrom 585; Oxyproteinsäuren im Harne 596—598.
 Bonnema, A., 509.
 Bonnevie-Svendson, J. A., 180.
 Bookman, S., 568, 569.
 Boos, P., 356.
 Boothby, W. M., 698.
 Borberg, N. C., 282, 297.
 Borchardt, L., 209, 410, 643, 647.
 Bordet, J., Antienzime 50; Sensibilatoren 55; Blutgerinnung 201, 249, 252, 253.
 Borissow, P., 362, 566.
 Born, 713.
 Bornstein, K., 465.
 Borsche, W., 336—338.
 Boruttau, H., 454.
 Boßhard, E., 135.
 Bosworth, A. W., Kasein 511, 513, 514; Milch 518, 522, 524.
 Bottazzi, Ph., Gefrierpunkt des Blutes 10; Blutkörperchen 242; Glykogen 304, 309; Muskeln 442—445, 471, 472; Plazenta 505.
 Bouchard, Ch., 311, 599, 600.
 Bouchez, 545, 609.
 Boulud, Glukuronsäuren 171; Pentosen 210; Zucker im Blute 263, 265, 266; Maltose im Harne 644.
 Bouma, J., 577, 633.
 Bourcet, P., 212.
 Bourquelot, E., 312.
 Boutwell, 764.
 Bouveault, L., 114.
 Brach, H., 664, 665.
 Braddon, 762.
 Bradley, H. C., 34, 390.
 Brahm, C., 436.
 Brahn, B., 138, 163.
 Brand, J., 328, 349, 350.
 Brandberg, J., 628.
 Brandl, J., 666.
 Brasch, W., 114, 416.
 Brat, H., 162.
 Brauer, L., 351.
 Braun, K., 50.
 Brautlecht, C. A., 63.
 Bredig, G., 12, 27, 29, 30, 47.
 Brefeld, W., 711.
 Bretschneider, A., 265.
 Brewster, J. F., 119.
 Brieger, L., Fäulnisprodukte 36; Neurin 190; Darmfäulnis 401, 406; Neuridin 474, 481, 496; Harnindikan 575; Skat-oxylschwefelsäure 578; Schweiß 672.
 Briggs, A. P., 684.
 Briggs, C. E., 318.
 Briggs, H., 691.
 Brigl, P., 480.
 Brill, R., 96.
 Brings, L., 596, 598.
 Brinkman, R., 194, 264, 314.
 Brion, A., 611.
 Brodie, T. G., 315.
 Brooks, Cl., 314.
 Brown, A. J., 43, 44.
 Brown, E., 141.
 Brown, H. T., 174, 176, 384.
 Brown, R., 18.
 Brown, T. Graham, 464.
 Brown, W. E., 683.
 Brubacher, H., 432, 434.
 v. Brücke, E., Blutgerinnung 249, 251; Glykogen 310; Pepsin 366—368; Fett-emulgierung 398; Eiweißresorption 409; Harnkohlehydrate 593.
 Brugsch, Th., Insulinstoffe 321; Kohlehydrataufbau 323; Pankreas 414; Resorption 414; Harnsäure 553, 558, 559; Hippursäure 569.

- Brunner, E., 29.
 Brunner, Th., 525.
 Brunnswik, H., 122, 123.
 Bruno, G., 392, 395, 398.
 de Bruyn, Lobry, 17, 154.
 Bubanović, F., 451.
 Buchanan, A., 203.
 Buchner, E., 33, 157, 158, 165.
 Buchtala, H., 89, 90, 340.
 Buckman, T. E., 447.
 Buckmaster, G. A., 222, 225, 686.
 Budde, V., 642.
 Bülow, K., 175.
 Bünz, R., 482.
 Bürger, L., 425.
 Bürger, M., 263, 432.
 Bugarszky, St., 259.
 Buglia, G., 398, 446, 471.
 Bull, H., 180, 181.
 v. Bunge, G., Blut 213, 242, 260, 261;
 Leber 306; Knorpel 429; Hämato-
 gen 496, 502; Milch 518, 524—527; Hippursäure
 570.
 Bunsen, R., 681.
 Buoma, 577.
 Burchard, H., 195.
 Burckhardt, A. E., 213.
 Burdel, A., 241.
 Burdenko, N., 313.
 Burdick, 700.
 Burian, R., Purinbasen und deren En-
 zyme 288, 290, 446, 464, 563; Harnsäure-
 bildung 554, 556, 557; Histon im Harn
 629.
 Burns, D., 295.
 Burns, W., 606.
 Burow, R., 288, 523.
 Busch, P. W., 274.
 Butlerow, A., 164.
 Butterfield, 219, 240.
 Bywaters, H. W., 81, 207, 209, 316.
- Cabella, M., 447.
 Cade, A., 364.
 Cahn, A., 373, 484.
 Cahn-Bronner, C., 302, 741.
 Camerer, W., 522—526.
 Camerer, W. jr., 672.
 Cameron, A. T., 62, 297, 600.
 Cammidge, P. J., 644, 654.
 Campbell, G., 496, 499, 500.
 Campbell, J. F., 346, 347.
 Campbell, J. M. H., 678, 684, 697.
 Campbell, W. R., 267.
 Camus, L., 387, 389, 490.
 Cannan, R. K., 301.
 Cannon, W. B., Adrenalin 299; Magen
 375, 377, 380, 381; Peristaltik 408.
 Cappelli, J., 242, 471.
 Cappezzuoli, C., 288, 434.
 Capranica, St., 145, 672.
 Carbone, D., 482.
 Carlier, E. W., 271.
 Carlini, C., 302.
 Carlson, A. J., 273, 357, 365, 380, 381.
- Carlson, C. E., 704.
 Carmichael, J., 297.
 Carnot, Ad., 431, 435.
 Carnot, P., 364.
 Carpenter, Th., 744.
 Carvalho, J., 379.
 Cary, C. A., 527, 528.
 Casali, A., 671.
 Caspari, W., 261, 465, 527, 676.
 Cathcart, E. P., Autolyse 35; Glykogen
 313; Magen 374, 376; Eiweißresorption
 411; Kreatin und Kreatinin 464, 548;
 Milchzucker 529; Stoffwechsel 737, 745.
 Cavazzani, E., 283, 314, 417, 454, 489.
 Cedercrutz, 756, 757.
 Cerný, C., 663.
 Černý, T., 626.
 Chabbas, 486.
 Chabrié, C., 434.
 Chamberlain, 765.
 Chapman, A. C., 180.
 Charnas, D., 591.
 Chauveau, A., 327, 438, 439, 468, 745.
 Cherry, Th., 54.
 Chick, H., 206.
 Chick, 764, 765.
 Chigin, P., 362.
 Chittenden, R. H., Keratin 88; Elastin
 90, 91; Leim 92; Albumosen und Peptone
 99, 100, 102, 104; Speichel 357, 358;
 Pepsin 369; Sehnenmukoid 424; Myosin
 443; Neurokeratin 474, 482, 483; Nah-
 rungsbedarf 756.
 Chodat, R., 703, 709.
 Chouke, K. S., 685.
 Christiansen, E., 683, 696.
 Christiansen, J., 369, 381.
 Ciamician, G., 121.
 Cingolani, M., 552.
 Citron, H., 606.
 Clar, C., 553.
 Clark, W. M., 59, 713.
 Clarke, T. W., 225.
 Clausmann, P., 432, 435, 663.
 Clemens, P., 621.
 Clemm, C. G., 525.
 Cleve, P. T., 336.
 Clifford, W., 451.
 Cloetta, M., 228.
 Clogné, R., 244.
 Closson, O. E., 315.
 Cobliner, 265.
 Cohen, B., 713.
 Cohn, Felix, 379.
 Cohn, Max, 390.
 Cohn, Mich., 327.
 Cohn, R., Leuzinimid 113; Kohlehydrat-
 bildung 326; Verhalten aromatischer
 Stoffe 619, 620, 622; Furfurol 620.
 Cohnheim, J., 358.
 Cohnheim, O., Lipoidwirkung 8; Proteine
 61, 75; Blut 261; Magen 365, 376, 378;
 Resorption 411, 422; Erepsin 384, 385,
 759; Pankreas 388; Bindegewebe 399;
 Peristaltik 408.
 Cohnstein, J., 262.

- Cohnstein, W., 245.
 Colasanti, G., 461, 463, 551, 592.
 Cole, S. W., 78, 119, 120.
 Collins, 699.
 Collip, J. B., 321, 689, 775.
 Collmann, 673.
 Comaille, A., 515.
 Comesatti, G., 299.
 Compton, A., 210.
 Conradi, H., 405.
 Constantinidi, A., 416.
 Contejean, Ch., 365, 373, 374.
 Conway, R. E., 678.
 Cooke, A., 695.
 Coope, R., 304.
 Cooper, E. A., 764.
 Cordua, H., 239.
 Corin, G., 200, 499.
 Coronedi, G., 437.
 Corper, H. J., 289.
 Corran, J. W., 682.
 Corvisart, L., 393.
 Costantino, A., 446, 457, 471.
 Courant, G., 508, 512, 520.
 Couvreur, E., 311.
 Coward, K. H., 765.
 Cramer, C. D., 201.
 Cramer, E., 94, 95, 672.
 Cramer, Tr., 414.
 Cramer, W., Blutgerinnung 201; Schild-
 drüse 297; Resorption 409, 412, 413;
 Protagon 475—477; Plazenta 505.
 v. Cramm, E., 63, 69.
 Cremer, M., Glykogen 46, 308, 309, 311,
 312; Pentosen 161; Fettbildung 438.
 v. Creveld, S., 264, 282, 486.
 de Crinis, 42.
 Crittenden, A. L., 357.
 Croft-Hill, A., 46, 174.
 Croner, W., 418.
 Crowell, 762.
 Croockewitt, J. H., 94.
 Csókás, J., 510, 520.
 v. Csonka, F., 518.
 Cullen, G. E., 282, 544, 682, 685.
 Cummins, G. W., 443.
 Cunningham, R. H., 420.
 Curtius, Th., 68.
 Cutter, W. D., 128, 424.
 Cybulski, N., 298.
 Czernecki, W., 278.
 Czerny, V., 379, 409.
 v. Czyhlarz, E., 350, 703.
- Daenhardt, C., 689.
 Daiber, K., 621.
 Dakin, H. D., Autolyse 35; Mandelsäure-
 ester 49; Leim 96; Aminosäuren 107,
 111, 115, 116, 120, 125; Arginase 123,
 449; Milchsäure 159; Methylglyoxal 324,
 617; Zuckerbildung 324, 326, 759; Raze-
 misierung von Proteinen 511; Oxalsäure
 565, 610; Alkaptonurie 582; Ameisen-
 säure 592; Abbau verschiedener Stoffe
 611, 617, 618; Uraminosäuren 622.
- Daland, J., 259.
 van Dam, E., 194.
 van Dam, W., 371, 512, 513.
 Damoy, G., 185.
 Danilewski, A., Plasteine 46, 102; Hem-
 mungsstoffe 380, 384; Muskeleiweiß 441,
 443; Milchkügelchen 509.
 Danilewsky, W., 186.
 Dareste, C., 489, 496.
 Darmstädter, J., 670, 671.
 Dastre, A., Fibrinogen 200; Fibrinolyse
 202; Glykogen 271, 313, 314; Blutge-
 rinnung 250; Leber 307; Galle 328, 347,
 348, 399; Enterokinase 387, 388; Fett-
 resorption 419.
 Dautzenberg, P. J., 619.
 Dauwe, F., 38.
 Davidoff, W., 60, 246.
 Davidsohn, H., isoelektrischer Punkt 10;
 Magen 365, 372; Trypsin 395; Milch
 508, 521.
 Davies, H. W., 696.
 Davis, A. R., 268.
 Davis, Margar., 763, 764.
 Day, H., 375.
 Dean, A. L., 412.
 Dehn, W. M., 600, 602.
 Deilhe, P., 231.
 Dekhuysen, C., 10.
 Delange, L., 201, 252, 253.
 Delezenne, C., Enzymhemmung 51; Blut-
 gerinnung 198, 248, 252, 258, 275; Lyso-
 zithin 188; Darmsaft 383; Enterokinase
 und Pankreassaft 385, 387—389, 397.
 Delf, E. M., 766.
 Delfino, A., 505.
 Demant, B., 384.
 Demoor, J., 355.
 Denigès, G., Tyrosin 118; Indol und
 Skatol 121; Inosit 453; Homogentisin-
 säure 584; Azeton 651, 652.
 Denis, P. S., 204.
 Denis, W., Tyrosin 118; Blut 260, 266,
 267; Adrenalin 299; Kreatin 448, 548,
 549; Milch 518, 519, 523; Harnstoff 541,
 544; Harnsäure 561, 562; Phenolausschei-
 dung 572, 573; Azeton 652.
 Denmark, L., 520.
 Denny, G. P., 258.
 Derick, C., 558.
 Derrien, E., 167, 332, 627.
 Desgrez, A., 311.
 Deucher, P., 414, 420, 421.
 Deuticke, H., 456.
 Devillard, P., 282.
 Devoto, L., 626.
 Dewitz, J., 668.
 Dezani, S., 613.
 Dhéré, Ch., 226, 241.
 Diamare, V., 386.
 Diels, O., 192, 197.
 Diesselhorst, G., 672.
 Dietrich, M., 514.
 Dietz, W., 44, 47, 48.
 Dillner, H., 499.
 Dimitz, L., 191, 483.

- Disqué, L., 585.
 Ditthorn, Fr., 131, 170.
 Dittrich, P., 223.
 Dixon, M., 709, 710.
 Dixon, W. E., 283.
 Dodds, E. C., 693.
 Dörpinghaus, Th., 66, 88, 112, 208.
 Dohrn, M., 320.
 Doisy, E. A., 684, 685.
 Dombrowsky, St., 585, 586, 596—598.
 de Dominicis, A., 225.
 de Dominicis, N., 318.
 Donnan, F. G., 16.
 Donné, A., 632.
 Dony-Henault, O., 704.
 Dorée, Ch., 197.
 Dorf Müller, G., 134, 136.
 Dorner, G., 450.
 Douglas, G. C., 224, 683, 696.
 Doyon, M., Fibrinogen 200; Blutgerinnung 250, 258; Glykolyse 266; Galle 329, 347, 351.
 Dragendorff, D., 632.
 Drechsel, E., Proteine 61, 63, 74, 95; Diaminoessigsäure 125; Lysin 125; Purinbasen 143; Jekurin 305; Harnstoffbildung 538; Kieselsäureester 663.
 Dreser, H., 11, 56.
 Dreyer, G., 732, 733.
 Dreyfus, G. L., 365.
 Drinker, C., 253.
 Drinker, K., 253.
 Droop-Richmond, H., 509.
 Drummond, J. C., 301, 606, 763—765.
 Drzimal, H., 619.
 Dubin, H., 572.
 Du Bois, 733, 735.
 Du Bois-Reymond, 462, 470.
 Ducceschi, V., 445.
 Duclaux, 510.
 Ducleau, E., 43.
 Dudley, H. W., 159, 221, 324, 511, 617.
 Düll, G., 176.
 Düring, Fr., 432.
 Dufourt, 329, 351.
 Dunham, E., 136, 532.
 Dunlop, J. C., 465, 565.
 Durig, A., 731, 737, 744.
 Dutcher, R. A., 766.
 Dyer, 710.
 Eagles, B., 483.
 Earl, J. C., 169.
 Eaton, E. P., 685.
 Ebbeke, U., 599.
 Ebstein, E., 161.
 Ebstein, W., 574, 658, 758.
 Eckhard, C., 355.
 Eddy, W. H., 765.
 Edelstein, E., 35.
 Edelstein, F., 518, 522.
 Edie, E., 318.
 Edkins, J. S., 363, 373, 397.
 Edlbacher, S., Proteine 65, 66; Protamine 87; Stellasterin 197; Oxyproteinsäuren 596—598.
 Ege, R., Blutkörperchen 7, 9, 10, 215, 259; Blutzucker 263—266.
 Ehrenfeld, R., 112, 117.
 Ehrenreich, M., 38.
 Ehrenthal, W., 406.
 Ehrlich, F., 113, 114, 120, 157.
 Ehrlich, P., Seitenkettentheorie 52, 53; Ambozeptoren 54; Dimethylaminobenzaldehyd (Reagens) 121, 170, 590; Diazo-reaktion 345, 587.
 Ehrström, R., 84, 603.
 Eichholz, A., 207, 499.
 Eichhorst, H., 409.
 Eijkman, 762.
 Einbeck, H., 457, 705, 706.
 Einhorn, M., 121.
 Eiselt, 632.
 Ekehorn, G., 602.
 van Ekenstein, A., Zuckerarten 154, 163, 167, 168, 170; Oxymethylfurfurol 167, 168; Azeton 652.
 Elias, H., 316, 318, 478.
 Ellenberger, W., 375, 520.
 Ellinger, A., Isoserin 108; Tryptophan 119, 120; Ornithin 124, Uroporphyrin 234; Blutgerinnung 258; Pankreassekret 390; Harnindikan 576, 577; Triindylmethanfarbstoffe 579; Kynurensäure 584; Oxyphenylmilchsäure 616; Azetylierung 622.
 Ellis, A. W., 282, 762.
 Ellmer, A., 180, 181.
 Ely, J., 357.
 Embden, G., Zystin und Zystein 63, 108, 109; Serin 107; Milchsäure und Muskeln 158, 159, 454, 456, 463, 465, 467; Glykolyse 266; Zuckerbildung 324, 326, 759; Leberdurchblutung 324, 413, 617; Glykoll 598; Azetonkörper 617, 618, 647, 649, 650, 653; Phosphorsäureausscheidung 604.
 Embden, H., 580.
 Emerson, R. L., 396.
 Emich, Fr., 403.
 Emmerling, A., 88.
 Emmerling, O., 46, 47, 174.
 Emmes, L. E., 739.
 Emmelt, A. D., 765, 766.
 Engel, St., 519, 520, 522, 523.
 Engeland, R., Elastin 91, 96; Agmatin 124; Muskelbestandteile 447, 451; Methylguanidin 551; Harnbasen 599.
 Engelmann, G. J., 465.
 Engfeldt, N. O., 510, 651, 654.
 Engler, C., 702, 703.
 Eppinger, H., 130, 296, 323, 534, 632.
 Eppinger, P., 229, 277.
 Epstein, A., 568, 569.
 Erben, Fr., 180, 244, 271.
 Erdelyi, A., 377.
 Eriksson, A., 38.
 Erlandsen, A., 189, 315, 457.
 Erlanger, J., 422.

- Erlenmeyer, E., 112, 117.
 Erlenmeyer, E. jr., 107, 108, 116.
 Ernst, Z., 289, 775.
 d'Errico, G., 309.
 Esbach, G., 627.
 Escher, 759.
 Escher, Heinr. H., 492, 498.
 Estor, A., 697.
 Etienne, G., 264.
 Etti, C., 506.
 v. Euler, H., 44, 51, 704, 766.
 Evans, C. L., 221, 319, 691, 708.
 Ewald, Aug., 88, 92, 396, 484, 492.
 Ewald, C. A., 689, 690.
 van Eweyk, C., 364.
 Ewins, A. J., 299.
 Eykman, C., 259, 762.
 Eymonnet, 599.
- Fabian, E., 313.
 Fajans, K., 29.
 Falk, Edm., 505.
 Falk, Ernst, 733.
 Falk, Fritz, 482, 701.
 Falloise, A., 330, 385.
 Falta, W., Blutkörperchen 9; Blutzucker 263; Schilddrüse 296; Diabetes 323, 324, 326, 327; Alkaptonurie 580, 581.
 Fano, G., 198.
 Farkas, K., 504.
 Farmer, Ch., 543.
 Farwik, B., 469.
 Fasal, H., 120, 515.
 Faust, E., 36, 92, 671.
 Favre, P. A., 673.
 Fähräus, R., 214.
 Feder, 739, 740.
 Fedrezoni, U., 278.
 Fehling, H., 166.
 Fehrsen, A., 262.
 Feigin, P., 569.
 Feigl, J., 229, 263, 267, 632.
 v. Fejér, A., 319.
 Felix, K., 62, 85.
 v. Fellenberg, Th., 177.
 Fenger, Fr., 300.
 v. Fenyvessy, Bela, 594.
 Fermi, Cl., 202, 380, 394.
 Ferry, R. M., 221.
 Feuille, E., 209.
 Feulgen, R., Nukleinsäuren 134—141; Pankreasproteid 386; Azetaldehyd 650.
 Feulgen-Brauns, F., 135.
 Fick, A., 467.
 FieBinger, N., 244, 286.
 Filehne, W., 351, 701.
 de Filippi, F., 416, 599.
 Findley, L., 295.
 Fine, M. S., 267, 447, 448.
 Fingerling, G., 761.
 Fink, H., 234.
 Fischer, Anton, 774.
 Fischer, Emil, Enzyme 46, 47, 49, 52; Aminosäuren 67, 68, 92, 106—108, 111 bis 113, 117, 118, 124, 125, 759; Poly-
 peptide 68—71, 103, 396, 397; Protein-
 hydrolyse 88, 96, 101, 106, 111—115,
 117—119, 126; Leuzinimid 112, Purin-
 basen 141—145; Pyrimidinbasen 147,
 148; Kohlehydrate 150—156, 163, 164,
 166, 168, 173, 174, 178; Glukuronsäure
 171, 594; Harnsäure 551.
 Fischer, Hans, Koprosterin 197; Blut-
 farbstoffe und Porphyrine 230, 231 bis
 239, 446, 631; Hämatoïdin 239; Gallen-
 säuren 335, 339, 341; Gallenfarbstoffe
 342—344; Urobilinogen und Urobilin
 343, 588, 590, 591; Urochrom 585, 586.
 Fischer, H., W., 458.
 Fischer, Martin, 315, 316.
 Fischer, Max, 227, 230, 231, 233, 237.
 Fischler, M., 348.
 Fiske, C., 540, 541.
 Fiske, P. S., 29, 47.
 Fitzgerald, 373.
 Flamand, Cl., 119, 120, 579.
 Flanders, Fr., 570.
 Flatow, L., 583, 584, 615, 616.
 Flatow, R., 562.
 Fleckseder, R., 357.
 Fleig, C., 330, 389.
 Fleisch, A., 712.
 Fleischmann, W., 774.
 Fleisher, R., 318.
 Fletcher, W. M., 360, 454, 462, 463, 465.
 Fletcher, 762.
 Flint, A., 197, 465.
 Floresco, N., 304, 307, 347.
 Flückiger, M., 593.
 Foà, C., 357, 521.
 Focke, F., 255.
 Folin, O., Tyrosin 118; Blut 260, 266,
 267; Adrenalin 299; Kreatin und Krea-
 tinin 267, 447—449, 732; Harnsäure
 268, 553, 558, 559, 561, 562; Harn,
 Säuregrad 535; Harnstoff 540, 541, 544;
 Stickstoffbestimmung 543; Methylharn-
 stoff 545; Hippursäure 570; Phenolaus-
 scheidung 572, 573; Ammoniak 546;
 Harnkohlehydrate 593; Aminosäuren 599;
 Schwefelsäurebestimmung 606; Zucker-
 bestimmung 643.
 Folkmar, E. O., 41, 312.
 de la Fontaine Schluiter, 348.
 Fordos, M., 286.
 Foreman, J. W., 111, 115.
 la Forge, F., Nukleinsäuren 135, Arabinose
 162; Phenylosazone 166, 168; Chondros-
 amin 170; Chondroitinschwefelsäure 427;
 Harnpentose 645.
 Forrai, E., 191.
 Forrest, J. R., 432.
 Forschbach, J., 313.
 Forssell, G., 733.
 Forssner, G., 598, 647, 648, 758.
 Forster, J., 57, 269.
 Fosse, R., 538—540, 542, 544.
 Foster, M. G., 329.
 Foster, M. L., 121.
 Fourneau, E., 188.
 Fox, F., 194, 521.

- Fränckel, P., 365.
 Fränkel, Sigm., Proteine 63, 93; Thio-
 milchsäure 110; Verdauungsprodukte 101,
 111, 117, 119, 122; Histidin 122; Keph-
 alin 191; Adrenalin 299; Glykogen 313;
 Magensaft 373; Chondrosin 427; Gehirn-
 phosphatide 185, 474, 477, 478, 776,
 777; Gehirnanalysen 482, 483; Neottin
 497; Nierenphosphatide 532; Homogen-
 tinsäure 583; Chitin 664; totes Eiweiß
 741.
 Framm, F., 93, 165.
 Franchimont, A. P., 178, 664.
 Frank, E., 263, 265.
 Frank, Fr., 557.
 Frank, J., 713.
 Frank, O., 417.
 Frankel, E. M., 326.
 Frankland, E., 721.
 Franz, Fr., 199.
 Fraser, 762.
 Frauenberger, Fr., 426.
 Frazer, J. C. W., 2.
 Frédéricq, L., Serumglobulin 207; Häm-
 ozyanin 241; Blutgerinnung 249; Blut-
 gase und Gaswechsel 679, 689—691, 694.
 Frehn, A., 523.
 Freid, J., 513.
 Frémy, E., 502.
 Frenkel-Heiden, 282.
 Frentzel, J., 309, 311, 465, 468, 470.
 Frerichs, F. Th., 284, 349, 360, 556.
 Freudberg, A., 245.
 Freudenberg, E., 434.
 Freund, E., Serumglobuline 205; Albu-
 mosen im Blute 209; Blutgerinnung 249;
 Glykogen 312; Verdauungsblut 413;
 Oxyproteinsäuren 596, 597; Chlorbe-
 stimmung 601; Lungen 700.
 Freundlich, H., 18, 19, 22, 23.
 Frey, W., 598.
 Freytag, Fr., 285, 475, 476, 479.
 Fricke, E., 600.
 Fricke, R., 654.
 Fridericia, L. S., 468, 685, 696.
 Friedemann, U., 243.
 Friedenthal, H., 409, 682.
 Friedenthal-Salm, 535.
 Friedländer, G., 409.
 Friedländer, P., 669.
 Friedmann, E., Proteinschwefel 63; Thio-
 milchsäure 89, 110; Albumosen 102; Iso-
 leuzin 114; Zystin, Zystinsäure und Tau-
 rin 108, 110; Adrenalin 298; Abbau von
 Fettsäuren 611, 613, 616, von verschie-
 denen Stoffen 618, 620, 622; Furfural
 620; Azetonbildner 649, 650.
 Friend, W. M., 216, 279.
 Fries, H., 463.
 Fritsch, G., 241, 242.
 Fröhlich, Th., 762, 766.
 Fromherz, K., 580—582, 616.
 Fromholdt, G., 588.
 Fromm, E., 621.
 Fromme, A., 45.
 Frommer, V., 650, 651.
 Frouin, A., Schilddrüse 295; Magensaft
 363, 364; Darmsaft 383, 384; Pankreas-
 saft 387.
 Frumerie, K., 738.
 Fubini, S., 673.
 Fuchs, A., 350.
 Fuchs, D., 89, 614.
 Fühner, H., 301.
 Fürbringer, P., 565.
 Fürst, V., 766.
 v. Fürth, O., Peroxyprotsäuren 66; Tyro-
 sin 118, 774; Tryptophan 120; Cholin
 190; Jodothyryn 294; Suprarenin 298;
 Galle 350, 398; Sekretin 389; Muskeln
 441—446, 448, 451; Starre 460, 461, 466,
 471; Karnosin 451; Molkeneiweiß 522;
 Diazoreaktion 587; Proteinsäuren im
 Harne 597; Chitosan 665; Melanine 667,
 668; Peroxydasen 703, 704.
 Fukelmann, L., 338.
 Fuld, E., Labwirkung 44, 371, 512;
 Fibrinbildung 204, 258; Pepsin 368;
 Frauenmilch 522.
 Funk, C., Polypeptide 69, 70; Vitamine
 762, 763, 767.
 v. Funke, 465.
 Gaarder, 698.
 Gabriel, K., 456.
 Gabriel, S., 108, 430, 435, 499.
 Gad, J., 398.
 Gärtner, 736.
 Gaglio, G., 610.
 Galdi, F., 277.
 Gall, H., 708.
 Galli, P., 211.
 Gallia, K., 111.
 Gallois, 453.
 Gamgee, A., Nukleoproteide 132; Blut-
 farbstoffe 220, 221; Darmsaft 383; Pro-
 tagon 475; Pseudozerebrin 479.
 Gammeltoft, S. A., 543, 545.
 Ganassini, D., 357, 561.
 Gansser, E., 219.
 Gardner, J. A., 194, 197, 521.
 Garrod, A. E., Porphyrine 232, 234, 631;
 Homogentisinsäure 583, 584; Harnfarb-
 stoffe 585, 586, 588, 590—592; Zystinurie
 654.
 Gascard, A., 185.
 Gaskell, J. F., 655.
 Gaßmann, Th., 430, 434, 435, 519, 607.
 Gatin-Gruzewska, 14, 308, 309.
 Gaube, J., 672.
 Gaunt, 33.
 Gauß, Harry, 700.
 Gautier, A., Ptomaine 36; Arsen 56, 212,
 292, 293, 663; Fettbildung 438, 439;
 Hühnereiweiß 499, 500; Xanthokreatinin
 551; Fluor 432, 435, 663.
 Gautier, Cl., 200, 317.
 Geelmuyden, H. C., 319, 326—328;
 Harnzucker 635, 644, 645; Azetonkörper
 646—649, 653.
 Geiger, W., 107.

- Geiling, F., 301.
 Gellhorn, E., 299.
 Generali, F., 295.
 Gengou, O., 249.
 Gentzen, M., 575.
 Geoghegan, E. G., 479.
 Gephart, F., 606.
 Geppert, J., 245, 699, 719, 761.
 Gerard, E., 552.
 Gerhardt, C., 652.
 Gerhardt, D., 558.
 Gerhartz, H., 701.
 Germann, H. C., 136.
 Gerngroß, O., 148.
 Gessard, C., 668.
 Gettler, A. O., 262, 263, 266, 268.
 Geyer, J., 638.
 Giacosa, P., 128, 502.
 Giaja, J., 56, 178.
 Gibbs, J. W., 8.
 Gibbs, H. D., 713.
 Giblyn, L., 522.
 Gibson, R., 81.
 Giertz, H., 82, 133.
 Gies, W. J., Elastin 90, 91; Leim 92;
 Muzinsubstanzen 128, 370, 424, 430;
 Lymphe 274, 275; Pankreasflüssigkeit
 390; Ligamente und Sehnen 424, 425;
 Knochen 430; Protagon 475, 477; Phre-
 nosin 479.
 Gigon, A., Polypeptide 52; Zucker aus
 Eiweiß 326; Glykokoll 569; Aminosäuren
 im Harne 598; Reaktion des Blutes 682;
 Stoffwechsel 739, 740, 743, 744, 754.
 Gilbert, O., 478.
 Gilson, E., 664.
 Ginsberg, S., 416.
 Ginsberg, W., 598.
 Girard, 685, 713.
 Githens, Th., 213.
 Giunti, L., 610.
 Givens, M., 557.
 Gizelt, A., 389.
 Gjaldbak, I. K., 46, 102, 105.
 Glagolew, P., 102, 597.
 Glæßner, K., 366, 382, 385, 390.
 Gley, E., Jod im Blute 212, Blutgerinnung
 257; Lymphagoga 275; Thyreoidea 295;
 Pankreasdiabetes 324; Pankreassaft 387;
 Herzmuskel 469; Vesikulase 490.
 Glikin, W., 182, 186, 189, 306, 523.
 Glindinning, T. A., 43.
 Gluud, W., 69.
 Gmelin, L., 345, 360.
 Gmelin, W., 365.
 Gogitidse, S., 525.
 Goldberger, J., 463, 767.
 Goldman, E., 109, 294, 654, 655.
 Goldschmidt, C., 542.
 Goldschmidt, F., 101.
 Goldschmidt, H., 29, 358.
 Golodetz, L., 662, 670.
 Gompel, M., 51.
 Gonell, H. W., 664.
 Gonnermann, M., 397, 408, 607, 663.
 Goodbody, W., 401.
 Goodhart, G., 376.
 Gorchkoff, M., 267.
 Gordon, J., 712.
 Gorodecki, 342.
 Gortner, R. A., 666—668.
 v. Gorup-Besanez, E. F., 279, 349, 663.
 Goßmann, H., 387.
 Goto, K., 396.
 Goto, M., 561.
 Gottlieb, E., 267.
 Gottlieb, R., 349, 448, 547, 551, 597.
 Gottschalk, A., Adrenalinglykosurie 318;
 Azetaldehydbildung 322, 323, 775; In-
 sulin 322; Zuckerbildung 327; Harnstoff-
 bildung 541.
 Gouban, F., 291.
 Gourlay, F., 293.
 de Graaf, C. J. H., 627.
 v. Grab, M., 157.
 Graebe, C., 408.
 Grafe, E., Phosphorsäureausscheidung 463;
 Gaswechsel 698; Stoffwechsel 714, 739,
 742, 746.
 Graffenberger, L., 432.
 Graham, Th., 11, 12, 16, 26, 75.
 Granström, E., 567, 607.
 Gratia, A., 249, 252, 253.
 Graves, R. C., 654.
 Green, E. H. 94.
 Green, J. R., 202, 251.
 Greene, C. H., 697.
 Greenwald, J., 263, 434.
 Greer, J. R., 273.
 Gregor, G., 606.
 Grehant, N., 610.
 Griesbach, W., 159.
 Griffith, H., 569.
 Griffith, W. H., 777.
 Griffiths, A. B., 483, 600.
 Grigorieff, M., 267.
 Grijns, 762.
 Grimaux, E., 68, 257.
 Grimbert, L., 590.
 Grimmer, W., 377, 382.
 Grimmond, 767.
 Grindley, H. S., 606.
 Gröber, A., 577.
 Grohé, B., 379.
 Grosjean, A., 258.
 Groß, A., 280, 496, 497.
 Groß, E. G., 295, 449, 548.
 Groß, O., 369, 395, 606.
 Groß, R. E., 87, 124.
 Groß, W., 616, 647.
 Großenbacher, H., 290.
 Großer, P., 579.
 Großmann, H., 639.
 Grouven, H., 469.
 Grube, K., 312.
 Gruber, D., 176.
 Grübler, G., 74.
 Grünbaum, A., 570.
 Grünbaum, D., 506.
 Gründler, J., 613.
 Grünhagen, A., 486.
 Grützner, B., 625.

- Grützner, P., 368, 374, 382.
 Grützner, R., 294.
 Grund, G., 161, 281, 302.
 Grutterink, A., 627.
 Gryns, G., 5.
 Gscheidlen, R., 357, 595.
 Gubler, A., 272.
 Gudzent, F., 559, 560.
 Guerin, 600.
 Günther, G., 490.
 Gürber, A., Blut 6, 246, 685; Serumalbumin 208; Serum 212; Galle 351; Amnionsflüssigkeit 506.
 Guggenheim, M., Enzyme 38; proteino-gene Amine 104, 106; Azetylcholin 190; Adrenalin 299; Dopa 300.
 Guillemonat, A., 289, 306, 307.
 Guinochet, E., 280.
 Guion, C. M., 557.
 Guldberg, C. M., 26.
 Gulewitsch, W., Arginin 123, 124; Thymin 148; Cholin 191; Trypsin 397; Fleischextraktbasen 450—452.
 Gullbring, A., 247, 334.
 Gumilewski, 383.
 Gumlich, E., 603.
 Gundernatsch, J. F., 297.
 Gunning, 650.
 György, P., 246, 252, 267, 434.
- de Haan, J., 243, 282, 486.
 Haas, E., 411.
 Haas, G., 268.
 Haas, P., 709.
 Haberlandt, L., 210.
 Habermann, J., 112, 117.
 Hämäläinen, J., 594, 621.
 Händel, M., 428.
 Hänsel, E., 380, 523.
 Häser, 608.
 Hagan, 712.
 Hagedorn, H. C., 9, 700.
 Hagemann, O., 673.
 Haggard, H. W., 685.
 Hagihara, J., 288.
 Hahn, A., 231, 547.
 Haig, A., 553.
 Haiser, F., 134, 135, 138, 451.
 Haldane, J., Blutfarbstoffe 223, 224; Blutmenge 268, -gase 674, 677, 683, 686; Gaswechsel 691, 693, 696.
 Hall, K., 418.
 Hall, W., 406, 446.
 Hallauer, B., 351.
 Halle, W. L., 79.
 Halliburton, W. D., Dextrine 176; Cholin 190; Serumalbumin 208; Blut 213, 216, 257; Tetronerythrin 241, 669; Leukozyten 243; Zerebrospinalflüssigkeit 282, 283; Leber 303; Glykogen 310; Mukoid 425; Knochenmark 432; Muskeln 441 bis 444; Gehirnproteine 473; Krankheiten des Nervensystems 483; Nieren 531, 532; Vitamine 764.
 Hallwaß, F., 336, 338.
- Halpern, H., 283.
 Halpert, A., 463.
 Halsey, J. T., 117.
 Hamann, F., 464.
 Hamburger, G. W., 349.
 Hamburger, H. J., Blut 5—7, 212, 215, 242, 246, 297, 685; Phagozytose 243; Lymphbildung 274; Aszites 281; Glukose 314, 315; Maltase 358; Darmsaft 383, 384, 387; Harn 606.
 Hammarsten, E., Dialyse 16; Oxyprolin 119; Nukleinsäuren 16, 134, 138—140; Pankreasproteid 386.
 Hammarsten, O., Labwirkung 42, 50, 371, 372; Nuklealbumin 82; Muzinsubstanzen 128, 129, 493, 494; Helicoproteid 131; Nukleoproteide 304, 386; Blutgerinnung 201, 204, 209, 251; Serumproteine 206—209; Blutplasma und Serum 211 bis 213; Hämatoporphyrin 232, 631; Gase der Lymphe 271, 689; Transsudate 277, 279, 280, 282; Synovia 284; Galle und deren Bestandteile 328, 330, 333—336, 338, 341, 346, 348—351, 633; Pepsin 366, 367; Trypsin 394; Barscheier 497, 502; Kasein 512—514; Laktoprotein 515; Zucker im Harn 635, 638.
 Hammerbacher, F., 360.
 Hammerl, H., 406.
 Hammerschlag, A., 245.
 Hammerschlag, G., 503.
 Hammett, F. S., 266, 267, 448.
 Hamsik, A., 229, 233.
 Handovsky, H., 17, 75, 567.
 Hanke, M., 122, 123, 301, 587.
 Hannema, L. S., 211.
 Hanriot, M., 47, 699, 729, 740.
 Hansen, C., 412, 436, 497, 528.
 Hanssen, O., 130, 131, 426.
 Hanuš, J., 184.
 Harden, A., Co-Enzyme 40, 156, Phosphorsäureester 48; Dioxyazeton 156, 157; Vitamine 765, 766.
 Harding, V., 483.
 Hardy, W. B., 13, 18, 21, 25, 500.
 Hari, P., 240, 297.
 Harkink, I., 464, 548.
 Harley, V., 401, 414, 420, 421, 585.
 Harms, H., 431.
 Harnack, E., Jodospongine 95; Blutfarbstoffe 224, 225; Hydramnion 506; Oxalsäurevergiftung 575; Harnschwefel 595; Abbau von substituierten Methanen 613; Gallus- und Gerbsäure 621.
 Harpuder, K., 560.
 Harrington, C. R., 684.
 Harris, J. F., 140.
 Harris, J. Leslie, 76.
 Harris, J. Arth, 733, 734, 748, 760.
 Harrop, G. A., 675, 679.
 Hart, A. S., 90, 91, 101, 102.
 Hart, E., 126.
 Harteneck, A., 776.
 Hartley, P., 206, 304, 305.
 Hartridge, H., 220, 221, 224, 676.
 Hartung, C., 502.

- Hartwell, J. A., 100.
 Hasebroek, K., 279, 370, 402.
 Haslam, H. C., 75, 104, 207.
 Hasselbalch, K. A., Reaktion des Blutes 59, 246, 681, 688; Methämoglobin 222, 223; Ei, Bebrütung 503, 729; Blutgase 677, 683, 687, 693; Stoffwechsel 733.
 Hastings, A. B., 684.
 Haurowitz, F., 221, 223, 225, 240.
 Hausmann, W., 92, 193, 197, 232.
 Hawk, P. B., 88, 430, 636, 663.
 Hay, M., 280.
 Haycraft, J. B., 199, 322, 347.
 Hayem, G., 244.
 Haymann, Cl., 456.
 Hebbing, J., 427.
 Hecker, E., 484.
 Hedenius, I., 90.
 Hedin, S. G., Blutkörperchen 6, 7; Autolyse 34, 35; Adsorption 38; Enzyme, Allgemeines 38, 42—44; Hemmung der Enzymwirkung 49—51; Lab und Antilab 54, 371; Elastin 90; Histidin 122; Arginin 123; Blut 259; Hämatokrit 259; proteolytische Enzyme: in Serum und Blut 210, 385, in Lymphdrüsen 275, in Milz 288, in Darmschleimhaut 384, in Fibrin 395, in Muskeln 446, in Nieren 532, in Harn 385, 599.
 Hedon, E., 320, 415, 420, 421.
 Heffter, A., Leber 305; Muskeln 440; Hyposulfite im Harn 596; körperfremde Stoffe im Harn 610; Hippursäuresynthese 619; Reduktionsprozesse 709.
 Heger, P., 302.
 Heidelberger, M., 221, 684.
 Heidenhain, M., 79.
 Heidenhain, R., Lymphagoga und Lymphe 9, 270, 273—275; Transsudate 277; Galle 328, 329; Speichel 356, 360; Magen 362, 373, 374; Pankreas und dessen Sekret 386—388, 394; Resorption 411, 416; glatte Muskeln 471.
 Heiduschka, A., 88.
 Heijl, C., 742.
 Heilner, E., 409.
 Heim, R., 252.
 Heinemann, H. N., 468.
 Heinlein, H., 666, 668.
 Heinsius, 346, 347.
 Heintz, W., 182, 454.
 Heiser, 762.
 Hekma, E., Fibrin 202, 255; Blutkörperchen 243; Gerinnung 255; Darmsaft 383 bis 385; Enterokinase 387, 388.
 Heks, M., 381.
 Hele, T. Sh., 572, 583, 654.
 Helfand, M., 620.
 Heller, Fl., Eiweißprobe 77, 624; Uro-xanthin 574; Harnfarbstoffe 585; Blutprobe 630; Harnkonkremente 660.
 Hellgren, W., 744, 753.
 Hellwig, 471.
 Hemmeter, J. C., 364, 405.
 Henderson, L. J., Blut 245; Harnazidität 534, 535, 536; Blutkohlenensäure 680, 681.
 Henderson, P. S., 450.
 Henderson, Y., 318, 412, 681, 685, 688.
 Henkel, Th., 510.
 Henneberg, W., 398.
 Henninger, A., 104.
 Henri, V., 39, 44, 51, 56.
 Henriques, V., Plastein 46, 102; Formol-titrierung 105, 598, 654; verschiedene Stoffe im Blute 265, 267; Eiweißsynthese 412; Fettgewebe und Fettarten 436, 497, 528; Harnstoffbestimmung 543; Hippur-säure 570; Peptide im Harn 598; Amino-säuren 654; innere Atmung 691.
 Hensel, Marie, 622.
 Hensen, V., 273, 689.
 Henze, M., Gorganon und Jodgorgosäure 95; Asparaginsäure 114; Oktopodenpro-teid 132; Spongosterin 197; Hämocyjanin 241; Leber 308.
 Heptner, F. K., 350.
 Herlitzka, A., 357.
 Hermann, E., 56.
 Hermann, L., 406, 462, 729, 759.
 Hermann, W., 343.
 Hermanns, L., 582, 587, 618.
 Heron, J., 176, 384.
 Herring, P., 300, 324.
 Herrmann, A., 553.
 Herry, A., 258.
 Herter, C. A., 121, 578, 579.
 Herter, E., Speichel 360; Ätherschwefel-säuren 571, 574; Oxybenzoesäuren 619, 621; Sauerstoffspannung 694.
 Herth, R., 104.
 Hertwig, 708.
 Hervieux, Ch., Indol und Indikan 575 bis 577; Skatolrot und Urorosein 578, 579; Uroerythrin 592; Glukuronsäuren 646.
 van Herwerden, M., 513.
 Herzen, A., 362, 389.
 Herzfeld, A., 156, 173.
 Herzfeld, E., 76, 79, 120, 211, 226.
 Herzig, J., 63, 65.
 Herzog, R. O., Gärungsorganismen 33; Fibrin 96, 774; Histidin 122; Milchsäure 159; Tunizin 664.
 Heß, A. F., 766.
 Heß, L., 34.
 Hesse, E., 529.
 Heß-Thaysen, Th. 263.
 Hetenyi, G. 210.
 Heubner, O., 733.
 Heubner, W., 205, 222, 223, 242, 445.
 Heuß, E., 672.
 le Heux, J. W., 408.
 Hewitt, J. A., 256, 258.
 Hewlett, A. W., 422.
 Hewson, W., 5, 249.
 Heyler, C., 278.
 Heymann, F., 494.
 Heynsius, A., 99, 346, 347.
 Hiestand, O., 187.
 Higgins, H. L., 735, 739.
 Hijikata, Y., 487.
 Hildebrandt, H., 565, 610, 619, 621, 622.
 Hildebrandt, P., 50, 507, 527, 594.

- Hildebrandt, W., 211.
 Hilger, 129.
 Hilger, A., 452.
 Hilger, J., 234, 236, 237.
 Hill, A. V., Hämoglobin 219, 677, 678, 683; Muskelkontraktion und chemische Prozesse 454, 462, 465, 466, 715, 720, 729, 730, 737, 746.
 Hill, T. G., 709.
 Hiller, A., 645.
 Hiller, E., 432.
 Hindhede, M., 756, 761.
 Hirsch, J., 457.
 Hirsch, Rahel, 569, 598.
 Hirschberg, E., 484.
 Hirschfeld, F., 464, 647, 758.
 Hirschl, J. A., 638.
 Hirschler, A., 403, 404.
 Hirschstein, L., 553.
 Hiruma, K., 200, 278.
 His, W., 429.
 His, W. jr., 559, 560, 622.
 Hitchcock, E. H., 562.
 Hoerber, R., Blut; Alkaleszenz 246; Viskosität 247; Resorption 423; Permeabilität 458, 685; Harnazidität 535.
 Hoene, J., 632.
 v. Hoeßlin, H., 701, 732.
 Höst, H., 533.
 Höyrup, M., 123.
 Hofbauer, L., 358.
 van't Hoff, J., Osmotischer Druck 2; Katalyse 27, 28; Glykoside 47; Stereoisomerien 151; Temperatur und chemische Prozesse 735.
 Hoffmann, F. A., 278, 283, 314, 315.
 Hoffmann, P., 607.
 Hofmann, 118.
 Hofmann, Fr., 436, 438.
 v. Hofmann, Karl, 489.
 Hofmann, K. B., 90, 96.
 Hofmeister, F., Leim 25, 92, 93; Enzyme 35; Aminosäuren, Verkuppelung 67; Kollagen s. Leim; Serumglobuline 205, 207; Eiter 285; Magenbewegungen 375; Eiweißresorption 410—412; Assimilationsgrenze 415; Ovalbumin und Eiweißkristallisation 499, 500; Harnstoffbildung 539; Kreatinin 549; Milchsücker im Harne 644; akzessorische Nährstoffe 763.
 Hofmeister, V., 398.
 Hohlfeld, E., 712.
 Hohlweg, H., 585, 586.
 Ho boell, S., 323, 775.
 Hollenberg, M. S., 600.
 Holm, G., 668.
 Holmbergh, O., 314.
 Holmgren, E. S., 638.
 Holmgren, Fr., 683, 691.
 Holmgren, I., 382, 441, 445.
 Holst, A., 762, 766.
 v. Holst, G., 128, 277, 284.
 Homans, John, 734.
 Homer, Annie, 78, 578, 584.
 Honold, E., 338.
 Honoré, Ch., 410.
 Hoobler, B. R., 733.
 v. Hoogenhuyze, C. J., Kreatin und Kreatinin 448, 464, 547, 548, 551; Harn-dextrin 644.
 Hooker, D., 275.
 Hooper, C. W., 329, 350.
 Hopkins, F. G., Glutathion 71, 710; Eiweißreaktion 78; Tryptophan 119, 120; Eiweißkristallisation 209, 499, 500; Milchsäurebildung 454, 463, 465; Harnsäure 561, 562; Urobilin 588, 590, 591; Bence-Jones' Eiweiß 627; Schmetterlinge 669; Oxydationsvorgänge 709, 710; akzessorische Nahrungsfaktoren 759, 763, 764.
 Hoppe-Seyler, F., Ovovitellin 82, 496; Kollagen 91; Proteide 126; Nuklein 133; Xanthin 144; Milchsäure 159, 593; Lezithin 189; Blutplasma 212; Blutkörperchen 216, 241; Blutfarbstoffe 217—219, 221, 223—227, 231, 239; Glykogen 214, 286, 308; Blutanalyse 260; Chylus 271; Perikardialflüssigkeit 279; Eiter 285, 286; Struma cystica 293; Galle 349, 351; Knorpel 428, 429; Knochen und Zähne 431, 435; Retina 484; Milch 510, 525; Gallensäure im Harne 632; Inosit 646; Chitin 665; Hauttalg 669; Respirationsapparat 699; Oxydationen 702, 710.
 Hoppe-Seyler, G., 308, 574, 575, 589, 591.
 Hopwood, A., 69.
 Horbaczewski, J., Keratin 88; Elastin 90, 91; Purinbasen 143, 144; Harnsäure 290, 551, 553, 554; Urostealith 660, 661.
 Hornborg, A. J., 364, 365.
 Horne, R. M., 199.
 Horowitz, L. M., 405.
 Horsters, H., 321, 323, 330.
 Horton, E., 47.
 Hoshiai, Z., 622.
 Hougardy, A., 208.
 Houssay, B. A., 300.
 Howe, P. E., 201.
 Howell, W. H., Blutgerinnung 202—204, 252, 254, 256, 258; Lymphe 271.
 Hryntschak, Th., 446, 451, 570.
 Hubbard, R. S., 648.
 Huber, A., 198, 202.
 Hudson, C. S., Enzyme 43, 44; Kohlehydrate 152, 153, 162, 168, 173.
 v. Hübl, 184.
 Huebner, R., 121.
 Hueck, W., 194.
 Hüfner, G., Leuzin 112; Blutfarbstoffe 218, 219, 222—224, 227; Spektrophotometrie 240, 241; Galle 333; Vogelei, Gase 501; Blutgase und Respiration 676, 694, 697.
 Hürter, 675.
 Hugouenq, L., 347, 496, 502, 526.
 Huiskamp, W., 201, 204, 205, 291.
 Hull, M., 372.
 Hulshof, 762.
 Hultgren, E. O., 413, 416, 422, 753.
 Hume, 764, 765.
 Hummelberger, F., 98.
 Humnicki, V., 197.

- Hundeshagen, F., 95.
 Hunter, A., Albumosen 101; Kreatin und Kreatinin 267, 447, 547—549; Urikolyse 557.
 Hunter, G., 451.
 Hupfer, Fr., 568.
 Huppert, H., Schützische Regel 45, 368; Glykogen 309; Gallenfarbstoffreaktion 346; Fleisch 470; Harnstoff 541; Uroleuzinsäure 584; Harneiweiß 628; Laisose 644.
 Hurltley, W. H., 225, 584.
 Hurwitz, S. H., 200.
 Hustin, A., 389.
 Hutchinson, Rob., 432.
 Hynes, W. A., 620.
- Ibrahim, J., 388.
 Ide, 452.
 Inagaki, C., 208, 213, 261, 412, 461.
 Ingvaldsen, Th., 191, 451.
 Inoko, Y., 218.
 Inouye, K., 122, 449, 593.
 Ionen, P., 308.
 Irisawa, T., 266.
 Irvine, J. C., 169.
 Isaac, S., 529.
 Isaac-Krieger, K., 408.
 Issajew, 44.
 Iversen, A., 490, 491.
 Iversen, P., 263.
 Iwanoff, L., 137, 396.
 Izar, G., 556.
 Izrailsky, L., 452.
- Jaarsweld, G. J., 571.
 Jablonsky, J., 390.
 Jacobs, W. A., Serin 107; Nukleinsäuren 134, 135, 138, 139; Ribose 163; Glukothionsäure 288; Sphingosin 480.
 Jacobsen, O., 349, 350.
 Jacobson, C. A., 532.
 Jacoby, M., Autolyse 35, 700; Phosphorvergiftung, Blut 200, 202; Pepsinbestimmung 368; Trypsinbestimmung 395; Befruchtung 505.
 Jacobowitsch, 360.
 Jaeckle, H., 180, 436.
 Jäderholm, A., 227.
 Jaeger, A., 668, 697.
 Jaffé, M., Ornithin und Ornithursäure 124; Gallenfarbstoffe 346; Kreatin und Kreatinin 449, 450, 550; Phenylsemikarbazid 542; Urethan 545; Harnsäure 555, 560; Harnindikan 575, 576; Kynurensäure 584; Urobilin 407, 585, 588; gepaarte Glukuronsäuren 595, 621, 622; Verhalten aromatischer Substanzen 614, 619, 620, 622; Furfurol 620; Thiophen 620; Merkapto- und Guanidinessigsäure 623.
 de Jager, L., 579, 598.
 Jahnsen-Blohm, 49, 608.
 Jakowsky, M., 400.
- v. Jaksch, R., Harnstoff 266; Magen 382; Gehirn 474; Melanin 632; Pentosurie 645; Azeton 646, 647.
 Jalowetz, E., 174.
 Jamieson, G. S., 95.
 Jancke, W., 96.
 Janney, N., 546, 592.
 Jannink, E. H., 408.
 Jansen, B. C. P., 384, 454, 540.
 Jappelli, G., 355.
 Jaquet, A., 218, 686, 702.
 Jarno, L., 381.
 Jastrowitz, H., 281, 368, 566.
 Jastrowitz, M., 160, 644.
 Jensen, C. O., 297.
 Jensen, P., 454, 458.
 Jensen-Carlen, K., 569.
 Jerome, W. Smith, 596.
 Jerusalem, E., 667, 668.
 Jesner, S., 486.
 Jess, A., 110, 487.
 Jessen-Hansen, H., 105.
 Jewett, R. M., 213.
 Jino, K., 296.
 Joachim, Jul., 205, 277, 278, 280, 281.
 Jobling, J. W., 51.
 Jochmann, G., 244.
 Jodlbauer, A., 39, 431.
 Joffe, J., 679, 684.
 Johansson, F., 599.
 Johansson, J. E., Stoff- und Gaswechsel, Methodisches 718, 724, 725; Standardumsatz und Stoffwechsel unter verschiedenen Verhältnissen 730, 731, 733, 735 bis 739, 742—744, 746, 754.
 Johns, C. O., 114, 116, 515.
 Johnson, 727.
 Johnson, M., 713.
 Johnson, T. B., Proteinschwefel 64, 69; Proteine 66; Thiopolypeptide 69; Nukleinsäure 141; Zytosin und Urazil 147; Thymin 148.
 Jolin, S., 293, 334.
 Jolles, A., Pentosen 161, 162, 644; Gallenfarbstoff 345; Milch 524; Harnsäure 562; Indikan 576, 577; Eiweiß im Harne 625; Nukleohiston 629; Fruktosenachweis 644.
 Jonas, L., 326.
 Jones, D. B., 114, 116, 515.
 Jones, W., Autolyse 35; Nukleoproteide 132; Nukleinsäuren 134, 136—138; Thymin 148; Nebennieren 297; Purine und deren Enzyme 137, 288, 290, 292, 554, 555.
 de Jonge, D., 671.
 Jornara, D., 671.
 Jorpes, E., 134, 138, 139.
 Josephson, A., 584.
 Josephson, K., 51.
 Jost, H., 593.
 Josue, O., 247.
 Jünger, E., 341.
 Jürgensen, E., 80.
 Jürgensen, 731.
 Jundell, J., 731.

- Jungfleisch, E., 22, 159.
 Junkersdorf, P., 302, 309, 311, 315.
 Justin-Besançon, 701.
 Justus, J., 56.
 Juvalta, N., 614, 615.
- Kaas, K., 500.
 Kämmerer, H., 231, 233, 235, 236.
 Kász, A., 478.
 Kafka, F., 185, 474, 477, 776.
 Kahlenberg, L., 195.
 Kahn, R., 317.
 Kalberlah, Fr., 647.
 Kallman, O., 515.
 Kalmus, E., 226.
 Kanitz, A., 560.
 Kapfberger, G., 41.
 Kaplan, S. F., 422.
 Kareff, N., 200.
 Karpfen, O., 777.
 Karr, W., 568.
 Karrer, P., 177, 178, 664.
 Katsner, H. T., 541.
 Kast, A., 404, 595, 613, 672, 673.
 Kastle, J. H., 44, 47.
 Kato, K., 502.
 Katsuyama, K., 123, 266.
 Katz, J., 469.
 Kauder, G., 207, 208.
 Kauffmann, M. (Frankfurt), 191, 563.
 Kauffmann, M., Glykogen 314; Zuckerbildung 327; Fettbildung 438, 439; Milchzucker 539; Harnstoffbildung 540; Gelatine als Nahrungsmittel 759.
 Kaup, J., 465.
 Kausch, W., 312, 318.
 Kautsch, K., 69, 118, 298, 378, 400.
 Kay, D., 434.
 Kaye, M., 662, 777.
 Kaznelson, H., 364.
 Keeton, R. W., 372.
 Keller, Fr., 409.
 Keller, W., 619.
 Kellner, O., 414, 465.
 Kelly, A., 664.
 Kempe, M., 120.
 Kendall, A. J., 405.
 Kennaway, E. L., 553.
 Kennedall, E. C., 295.
 Kennedy, C., 764.
 Kent, 764.
 Kermauner, F., 406.
 Kerner, G., 549.
 Kerteß, E., 622, 650.
 Kiermayer, 163.
 Kikkōji, T., 505.
 Kiliani, H., 150.
 Kimball, C. P., 321.
 Kinberg, G., 757.
 Kiok, F., 375.
 Kirk, R., 584.
 Kirschbaum, P., 482.
 Kistermann, C., 638.
 Kitagawa, F., 476, 479.
 Kiyotaki, U., 226.
- Kjeldahl, J., 542.
 Klages, A., 341.
 Klarman, E., 69, 72.
 v. Klaveren, H. K., 225.
 Klecki, K., 406.
 Kleine, F., 595, 596.
 Kleiner, J. S., 315.
 Klemensiewicz, R., 373, 374.
 Klemperer, G., 585, 586.
 Klenk, E., 614, 621, 776, 777.
 v. Klercker, O., 547, 644.
 Klingemann, W., 378.
 Klinsberg, K., 615.
 Klinger, R., 76, 226, 296.
 Klug, F., 366, 367, 370, 393, 604.
 v. Knaffl-Lenz, E., 96, 308.
 Knaggs, J., 94.
 Knapp, K., 166, 264, 641.
 Knapp, 764.
 Knauthe, K., 732.
 v. Knieriem, W., 398, 555.
 Knipping, H. W., 700.
 Knöpfelmacher, W., 180, 436.
 Knoop, F., Histidin 122; Methylimidazol 154; Milchsäure und Aldehyd 593; Abbau von Fettsäuren 611, 758; Synthese von Aminosäuren 569, 617; Reduktionen 619; Abbau aromatischer Stoffe 615, 617; Azetylierung 622.
 Knop, W., 544.
 Knorr, L., 191.
 Knudsen, A., 263.
 Kobel, M., 774.
 Kobert, H. U., 217.
 Kobert, R., 223, 667.
 Kobrak, E., 522.
 Koch, W., Lezithine 186; Gehirn 474, 476; Neurokeratin 474; Gehirnanalysen 481—483; Sulfatid 478; Milch 523.
 Koch, M. L., 483.
 Kögl, F., 236.
 Köhler, A., 470.
 Koelichen, K., 28.
 Koelker, A. H., 357.
 König, J., 469, 470, 518—520.
 König, J., 178.
 Koenigs, 69.
 Köppe, H., 6, 259, 260, 373.
 v. Körösy, K., 378, 400, 409, 411, 413.
 Koeßler, K., 122, 123, 301, 587.
 Köster, H., 513.
 Koettgen, E., 485.
 Kohler, R., 560.
 Kohlrausch, A., 613.
 Kojo, K., 629.
 Koijsman, A., 627.
 Kolb, L., 316.
 Kolisch, R., 629.
 Komatsu, S., 190.
 Komm, E., 72, 88, 120.
 Kondo, K., 121, 266, 428, 599, 617.
 Konishi, M., 600.
 Koraen, G., Stoffwechsel 737—739, 742, 743, 746, 752—754.
 Koranyi, A., 247, 423.
 Korowin, 391.

- Koskowski, W., 364.
 Kossel, A., Eiweißstickstoff 62; Nitrierung von Protaminen 66; Arginase 123, 449, 538; Histone 84, 85; Protamine 85 bis 87; Proteinhydrolyse 95, 107, 111, 118; Histidin 122, 123; Hexonbasen 122 bis 126; Arginin 123; Agmatin 124; Ornithin 124; Lysin 125, 760; Nukleoproteide 132; Nukleinsäuren 135, 139; Purinbasen 141, 142, 144—146, 292, 305, 387; Pyrimidinbasen 147, 148; Stellasterin 197; Hämoglobin 218; Nukleohiston 244, 290, 291; Blutplättchen 244; Eiter 283; Protagon 475, 476; Zerebroside 479; Ichthulin 497; Zein 760.
 Koblner, A., 573.
 Kossow, H., 650.
 Kostin, 225.
 Kotake, Y., 311, 581, 600, 616, 665.
 Koutourska, A., 267.
 Kowalewski, K., 555.
 Kozawa, S., 9.
 Kraft, F., 15.
 Kramer, B., 268.
 Kranenburg, W. R. H., 373.
 Krarup, F. C., 736.
 Kraske, B., 266.
 Krasnosselsky, T., 288.
 Kratter, Jul., 437.
 Kraus, Fr., 326.
 Krause, R. A., 297, 548.
 Krauß, E., 577.
 Krawkow, N. P., 130, 131, 664, 665.
 Kreglinger, G., 261.
 Krehl, L., 629, 732.
 Kresteff, S., 374.
 Krieger, H., 208, 209.
 Krimberg, R., 451, 452.
 Kristeller, L., 548.
 Kröber, E., 161.
 Krönig, B., 56.
 Krogh, A., Blutgase 674, 677; Gasspannung 689, 691, 694, 695, 698; Mikrotometer 694; Diffusion in den Lungen 695; Atmungsapparat 699, 719; Stoffwechsel 468, 714, 746, 752, 754; Grundumsatz und Standardumsatz 730, 733, 735, 742, 752, 754.
 Krogh, M., 691, 695.
 Krok, G., 265.
 Kronecker, F., 571.
 Krüger, 176, 357.
 Krüger, A., 93.
 Krüger, Fr., 76, 289, 307, 517.
 Krüger, M., Purinbasen 141, 143, in Fäzes 406, im Harn 563—565; Ammoniak 546.
 Krüger, Th. R., 452.
 Krukenberg, F. C. U., Keratinalbumosen 88; Skeletine 94; Kornikristallin 95; Hyalogene 129; Hämoerythrin 241; Muskelextraktivstoffe 446, 451; Vogeleier 501; Urostealith 660; Vogelfedern 668.
 Krumbholz, C. J., 417.
 Krummacher, O., 465.
 Kubota, S., 301.
 Kudo, T., 365, 373, 395.
 Kühling, O., 621.
 Kühne, W., Enzyme 33; Neurokeratin 87, 88, 474, 483; Leim 92; Albumosen und Peptone 99, 100, 102—104; Paraglobulin 205; Glykogen 308; Magenverdauung 370; Pankreas und dessen Enzyme 390, 391, 393, 394, 396, 397; Fettemulsion 417; Muskeln 441—443, 459; glatte Muskeln 471; Augenpigmente 484, 485; Corpora lutea 492.
 Külz, E., Zystin 108; Pentosen 161; Isomaltose 174; Glykogen 309; Diabes 322, Speichel 356, 358; Magensaft 373; Pankreasdiastase 391; Milchgase 524; gepaarte Glukuronsäuren 614; Oxybutter-säure 653.
 Külz, R., 223, 689, 690.
 Kueny, L., 167.
 Kürten, H., 10, 215.
 Küster, F. W., 22.
 Küster, W., Blutfarbstoffe 223, 227 bis 230, 237—239; Gallenfarbstoffe 342 bis 344, 347.
 Kuhn, 486.
 Kuhn, R., 51, 153, 177.
 Kuliabko, A., 386.
 Kumagai, T., 582.
 Kumagawa, M., 438, 639.
 Kunkel, A. J., 56, 225, 348, 349.
 Kurajeff, D., 46, 102.
 Kurbatoff, D., 180.
 Kurono, K., 573.
 Kurpjuweit, O., 405.
 Kusmine, K., 275.
 Kutscher, Fr., Histone 84; Proteolyse 95; Verdauungsprodukte 101; Histidin 122; Arginin 123, 449; Agmatin 124; Hexonbasen 122—124, 126; Aporrhemen 106; Zytosin 147; Thymin 292; Erepsin 385; Guanidin 396; Cholin 396; Darmverdauung 400; Resorption 411; Fleischextraktbasen 447, 449, 451, 452; Methylguanidin 551; Harnbasen 601; Zein 760.
 Kuwshinski, P., 390.
 Kyes, P., 188.
 Lackner, E., 570.
 Lamb, 764.
 Lampel, H., 98.
 Lanceraux, 320.
 Landau, A., 283.
 Landau, M., 194.
 Landauer, A., 403.
 Landergren, E., Ausnutzung von Nährstoffen 413, 416; Stoffwechsel, 742, 744, 753, 756—758.
 Landois, L., 217.
 Landolt, H., 666.
 Landsteiner, K., 54.
 Landwehr, H., 593.
 Lang, G., 378, 628.
 Lang, J., 110, 273.
 Lang, S., 555, 613.

- de Lange, C., 524, 526.
 Lange, C., 42.
 Lange, F., 647, 648, 650.
 Lange, H., 454, 456, 457.
 Langfeld, E., 314, 317.
 Langgaard, A., 521.
 Langhans, A., 176, 239.
 Langley, J. N., 360, 373, 374.
 Langstein, L., Kohlehydrate in Proteinen 66, 127, 208, 499, 500; Skatosin 121; Fibrin und Leukozyten 200; Blutglobulin 207; Serumproteine 213; Desamidierung 326; Ovoglobulin 499; Ovalbumin 500; Kasein 522; Alkaptonurie 580, 581, 583, 584; C : N-Quotient 609; Milhzucker im Harne 644.
 Lankester, E. R., 241.
 Lannois, E., 415, 670.
 Lapicque, L., 289, 306, 307.
 Lappe, J., 384.
 Lapschinsky, M., 487.
 Laquer, F., 454, 456, 457.
 Laqueur, E., 34, 511—513, 570.
 Larsson, K. O., 603.
 Lassaigne, J. L., 566.
 Lassar, O., 245.
 Lassar-Cohn, 336, 337, 348.
 Latarjet, A., 364.
 Latschenberger, J., 409.
 Latschinoff, P., 336, 337, 339.
 Lattes, L., 650.
 Laulanié, F., 468, 737.
 Laves, E., 521.
 Laves, M., 322.
 Laveson, H., 593.
 Lavoisier, M., 720, 721, 729, 738, 745.
 Lawaczek, H., 457, 466.
 Lawrow, D., 46, 84, 102, 226.
 Lawrow, M., 102.
 Laxa, O., 512.
 Lazarus-Barlow, W. S., 275.
 Leake, Ch., 672.
 Leathes, J. B., Lymphe 11; Autolyse 35; Leberfett 304, 305; Eiweißresorption 411; Ovarialflüssigkeit 494; Harnsäure 553.
 Leavenworth, Ch., 63, 515.
 Lebedeff, A., 304, 436, 437.
 v. Lebedew, A., 157.
 Leclerc, A., 672.
 Leconte, P., 363.
 Ledderhose, G., 169, 664.
 Ledoux, A., 258.
 Lee, B., 709.
 van Leersum, E. C., 162, 171.
 Lefèvre, K. U., 172.
 Lefmann, G., 547.
 Legal, E., 121, 651.
 Lehmann, C. G., 360, 499.
 Lehmann, Fr., 673.
 Lehmann, K. B., 225, 437.
 Lehnartz, E., 456.
 Lehnerdt, Fr., 433.
 Leibowitz, J., 177, 178.
 Leichtenstern, O., 262.
 Leick, 436.
 Leimdörfer, A., 696.
 Lemaire, F., 593, 644.
 Lenk, E., 460.
 Lenstrup, E., 519, 523.
 Leo, H., 304, 643, 644.
 Leonard, C. S., 710.
 Lepage, L., 389.
 Lépine, R., Glukuronsäuren 171; Pentosen 210; Zucker im Blute 263, 265, 266; Glykolyse 266, 271; Resorption 415; Harnschwefel 596; Harnphosphor 599; Hargifte 600; Harnmaltose 644.
 Lepinois, E., 600.
 Lerch, 488.
 Lesem, W., 475.
 Lesser, K. A., 274.
 Letsche, E., 240, 333, 337.
 Leube, W., 672.
 Leuchs, H., 107, 119, 154, 170.
 Levene, P. A., Autolyse 35; Leim 92; Proteinhydrolyse 102, 111, 113, 115, 396, 489; Chondrosamin 127, 170; Sehnenmuzin 128, 424; Nukleinsäuren 134 bis 138, 139, 141, 507; Guanin 145; Pyrimidinbasen 147, 148; Milchsäure 158, 159; Arabinosen 162; Ribose 163; Phenylglukosazon 166; Galaktose 168; Glukosamin 169; Glukuronsäure 171; Phosphatide 187—190; Glycerinphosphorsäure 191; Glukothionsäuren 244, 288, 306, 507; Thrombokinas 252; Glykolyse 266; Milz 287, 288; Leberproteid 305; Trypsin 393; Chondroitinschwefelsäure 424, 426, 427; Mukoitinschwefelsäure 425, 427; Gehirnproteid 473; Zerebroside 478; Sphingomyelin 477, 532; Sulfatid 478; Sphingosin 480; Zerebronsäure 480; Lignozerinsäure 481; Hoden 489; Ichthulin 497; Kreatin und Kreatinin 548; Harnpentose 645.
 Levinson, A., 570.
 Levison, L., 368.
 Levites, S., 400.
 Levy, H., 620.
 Levy, Ludw., 445.
 Levy, M., 433, 434.
 Lewandowski, M., 409.
 Lewin, Karl, 568, 573, 574.
 Lewin, L., 221, 224, 225, 227, 590.
 Lewinsky, J., 213, 569.
 Lewis, D. H., 357.
 Lewis, H. B., 63, 553, 569.
 Lewis, J. T., 300.
 Lewis, Th., 471.
 Lewis, U. C. M., 682.
 v. d. Leyen, E., 575.
 Libert, E., 364.
 Lichtenstein, St., 310.
 Lichtwitz, L., 52.
 Lieb, H., 63, 65.
 Lieben, A., 492, 650, 652.
 Lieben, F., 66.
 Liebermann, C., 195, 501, 669.
 Liebermann, H., 397.
 Liebermann, L., Eiweißreaktion 78; Lezithalbumine 82; Nukleine 133;

- Hühnerei 495, 497, 498, 502—504; Nieren 531, 532; Guajakprobe 630.
 Liebermeister, G., 205.
 Liebesny, P., 261.
 v. Liebig, J., Mineralstoffe 56; Inosinsäure 138; Fettbildung 439; Muskelarbeit und Stoffwechsel 464, 467, 745; Harnstoff 542; Eiweißverdauung 759.
 Lieblein, V., 283.
 Liebreich, O., 475.
 Liepmann, W., 505.
 van Lier, E. H. B., 424, 425.
 van Lier, G. A., 6, 247.
 Lifschütz, J., Ölsäure 183; Sterine 193, 195, 196, 262, 305; Wollfett 670, 671.
 Likhatscheff, A., 621.
 Lilienfeld, L., 84, 244, 290—292.
 Liljestrand, G., 699, 730, 736, 737.
 Liljestrand, S. H., 592.
 Lillie, R. S., 14, 15, 58.
 Lim, R. K., 364.
 v. Limbeck, R., 246.
 Limpricht, H., 447.
 Lindberger, W., 403.
 Lindemann, L., 161.
 v. Linden, M., 669.
 Linder, S. E., 19.
 Lindhard, J., Blutgase 698; Stoffwechsel. Muskelarbeit 468, 746, 752, 754, 755; Grundumsatz 742.
 Lindvall, V., 88.
 Ling, A. R., 174.
 Linhardt, K., 573.
 Linnert, K., 478, 481, 482.
 Linser, P., 669.
 Lintner, C. J., 176.
 Liplawsky, A., 652.
 Lipp, A., 117.
 Lippich, Fr., 113, 406, 622.
 v. Lippmann, E. O., 117.
 Lipschitz, W., 222, 705, 707, 708, 774.
 List, P., 233.
 Lister, J., 249.
 Ljubarsky, E., 181.
 Lloyd-Jones, E., 245.
 Lochhead, J., 505.
 Locke, F. S., 57.
 Lockemann, G., 244.
 Locquin, R., 114.
 Loeb, A., 159, 329, 618, 650.
 Loeb, J., Muskeln 7; Theorie von Overtension 8; osmotischer Druck 15; Leim 17, 26; antagonistische Salzwirkung 57, 58; künstliche Befruchtung 504, 505.
 Loeb, Leo, 254, 255.
 Loeb, L. Farmer, 692, 693.
 Loeb, R., 576.
 Loeb, W., 30, 468.
 Loebisch, Wilh., 507, 527.
 Loebisch, W. F., 348, 424.
 Löffler, W., 190, 299.
 Löhlein, W., 368, 395.
 Löning, H., 479.
 Lönnberg, J., 428, 531, 532.
 Lönnqvist, B., 362.
 Loeper, M., 282.
 Lörcher, G., 371.
 Loeschcke, K., 310.
 Lötsch, E., 378.
 Loevenhart, A. S., 44, 47, 56, 392, 439.
 Loew, O., 76, 164.
 Löwe, S., 9.
 Löwenstein, E., 79.
 Löwenthal, S., 35.
 Loewenthal, W., 398.
 Loewi, O., Zuckerbildung 327; Eiweißsynthese 412, 759; Allantoin 567; gepaarte Glukuronsäuren 594; Phosphorsäureausscheidung 603.
 Loewit, M., 250.
 Loewy, A., Diamine 124, 125; Blutalkaleszenz 246; Höhenklima 261; Leberstickstoff 306; Muskelarbeit und Eiweißumsatz 465; Säurewirkung 534; Blutgase 674—676, 688; Tension der Gase und Alveolarluft 691—693, 695, 696; Stoffwechsel, Typsubstanzen 724; Grundumsatz 730; Stoffwechsel unter verschiedenen Bedingungen 732, 734, 735.
 Loewy, E., 665.
 Lohmann, A., 190, 298, 396, 551, 599.
 Lohnstein, Th., 642, 643.
 Lohrisch, H., 398.
 Lombroso, U., 414, 417, 418, 420.
 London, E. S., Enzyme 41; Nukleinsäuren 370; Verdauung 376—379, 400, 401; Pankreassaft 389; Eckische Fistel 412; Dünndarm 422; Nukleinstoffwechsel 556.
 Long, J. H., 510, 512, 606.
 Long, C. N. H., 737.
 Looney, J. M., 654, 655.
 López-Suárez, J., 127, 424—427.
 Losev, G., 23.
 Lossen, F., 66.
 Lossen, J., 258.
 Lottermoser, A., 22.
 Lubbs, H. A., 59.
 Luchsinger, B., 672.
 Luciani, L., 746.
 Ludwig, C., Magenverdauung 379; Pankreassaft 387; Resorption, von Eiweiß 410, 411, von Zucker 416; Blutgase 674, 683, 691.
 Ludwig, E., 184, 495, 561.
 Lücke, A., 129, 286, 570, 665.
 Lüdecke, K., 191.
 Lüdecke, T., 188.
 Lüders, H., 196.
 Lüscher, E., 627.
 Lühje, H., 325, 413, 565.
 Lukjānow, S., 328.
 Lukomnik, J., 102.
 Lundsgaard, Chr., Reaktionsbestimmung 59; Blutreaktion 60, 246; Insulin 323, 775; Blutgase 675, 683.
 Lunin, N., 763.
 Lupton, H., 737.
 Lusk, Gr., Phlorrhizindiabetes 315, 326, 327; Aminosäuren, als Zuckerbildner 326, 752, 759, als Stoffwechselerreger 740; Milchsucker im Darne 415, im Harne 644; Fettbildung 438; Assimilation von

- Kohlehydraten 744; Muskelarbeit 746; Stoffwechsel 754.
 Luzzatto, A., 644.
 Lyman, I. F., 534.
 Lyon, E. P., 58.
 Lyttkens, H., 263, 265, 266.
- Maas, O., 98.
 Maase, C., 615, 616.
 Mac Adam, W., 548.
 Macallum, A. B., 214, 458, 763.
 Macallum, A. jr., 562.
 Maccadam, J., 465.
 Mac Callum, J. B., 383.
 Mc Cance, R. A., 713.
 Mc Clendon, J. F., 58, 438, 497.
 Mc Clure, W., 593.
 Mc Collum, E. V., 763—767.
 Mc Crudden, F. H., 434.
 Mc Danell, L., 315.
 Mc Dougall, 460.
 Macfadyen, A., 399.
 Mc Guigan, 314.
 Mc Gregor, H., 473.
 v. Mach, W., 555.
 Macht, D., 298.
 Mackay, J. C. H., 632.
 Mackie, W. C., 448, 450.
 Mac Lean, H., 187, 189, 190, 532.
 Mac Lean, J., 252.
 Macleod, J., 318, 320, 432, 452.
 Mc Leod, J. W., 712.
 Mac Munn, Ch. A., 236, 241, 347, 445, 669.
 Mc Nee, J. W., 194.
 Madsen, Th., 39, 44, 193.
 Maeda, K., 505, 506.
 Magnanini, G., 121.
 Magne, H., 529.
 Magnus-Alsleben, E., 609.
 Magnus, G., 674.
 Magnus, R., 40, 408, 736.
 Magnus-Levy, A., Milz 289; Schilddrüse 293; Leber 303, 307, 308; Diabetes 327; Speicheldrüsen 354; Pankreas 387; Analysen, von Muskeln 469, 470, von Gehirnschubstanz 483; Nieren 532; Hippursäure 568; Benzoesäure 595; Bence-Jones' Eiweiß 627; Azetonkörper 646, 648, 649, 653, 758, 759; Respiration 699; Respiationsquotient 729; Grundumsatz 730, 731; Stoffwechsel unter verschiedenen Verhältnissen 733, 734, 739, 747, 758, 759.
 Maignon, F., 454.
 Maillard, L. C., 69, 575, 577, 595, 604.
 Maillard, M. L., 56.
 Mair, W., 482.
 Makris, C., 521.
 Malcolm, J., 603.
 Malengreau, F., 291.
 Malfatti, H., 547, 598, 623, 644.
 Mall, F., 94.
 Mallèvre, A., 398.
- Maly, R., Oxyprotsäuren 66; Peptone 104; Gallenfarbstoffe 342, 345, 346, 588; Speichel 355; Fäulnis 403; Luteine 498.
 Manasse, P., 305.
 Manchot, W., 708.
 Mancini, St., 161, 585, 586.
 Mandel, J. A., Glutaminsäure 115; Adeninhexoseverbindung 136; Guanylsäure 138; Glukuronsäure 172; Glukothionsäuren 244, 306, 507, 532; Milz 287, 288; Milchdrüse 507, 527.
 Mandelstamm, E., 329.
 Mangold, E., 309.
 Mann, S., 481, 482.
 Manning, T. D., 384.
 Mansfeld, G., 297.
 Maquenne, L., 175, 176, 452.
 Marcet, 143.
 Marchetti, G., 437.
 Marchlewski, L., 218, 237, 348.
 Marcovici, 696.
 Marcus, E., 205.
 Mares, F., 553.
 Margulies, 638.
 Marie, P. L., 244, 286.
 Marino-Zuco, 190.
 Marquardsen, E., 405.
 Marriot, W. K., 652.
 Marshall, E. jr., 543, 544.
 Marshall, J., 580.
 Martin, C. J., 44, 54, 204, 257.
 Martin, K. A., 683.
 Martin, S. H., 398.
 Martz, 670.
 Marum, A., 648.
 Marx, A., 599, 649.
 Marxer, A., 320.
 Masai, Y., 395, 599.
 Maschke, O., 74, 550.
 Masing, 263.
 Masius, J. B., 407.
 Maßlow, M., 587.
 Masuyama, M., 496.
 Mathews, A., 84, 258.
 Mathews, A. P., 704.
 Matsuoka, Z., 584, 704.
 Matthes, M., 405, 629.
 Maurer, H., 238.
 Mauthner, J., 109, 192, 644.
 Mawas, I., 209.
 Max, F., 552.
 Maximowitsch, S., 208.
 May, R., 161.
 Mayeda, M., 130, 131, 362.
 Mayer, André, 194.
 Mayer, Arthur, 607.
 Mayer, A., 317.
 Mayer, E. W., 197.
 Mayer, L., 414, 420.
 Mayer, Mart., 200, 213.
 Mayer, P., Isoserin 108; Zystin 108, 109; Mannosen 154, 156; Glukuronsäuren 171, 594, 646; Desamidierung 326; Inosit 452; Oxalsäure 565; Indikan 575; Skatoxyglukuronsäure 578, 593, 594.
 Mayo-Robson, A. W., 328.

- Mays, K., 393, 394, 485.
 Mazurkiewicz, W., 390.
 McCall, R., 297.
 Meakins, J. C., 675, 696.
 Means, J. H., 733.
 Mecke, 708.
 Meeh, 733.
 Meek, W. I., 200.
 Méhy, C., 280, 589, 591.
 Meier, Cloth., 283, 685.
 Meigs, E. B., 460, 461, 471, 528.
 Meillère, G., 453, 632, 633, 646.
 Meinert, C. A., 414.
 Meincke, P., 455.
 Meisenheimer, J., 33, 157, 158, 165.
 Meißl, Th., 506.
 Meißner, F., 567, 568.
 Mellanby, E., 448—450, 764.
 Mellanby, J., Prothrombin 204, 253, 254, 258; Enterokinase 388; Kreatin und Kreatinin 547, 548; Kohlensäure im Blute 686.
 Memmen, F., 372.
 Mendel, Lafayette B., Enzyme 41; Lymphbildung 275; Speichel 356; Eiweißresorption 409; Harnsäure 553; künstliche Ernährung 412, 760; Vitamine 763—765.
 Menozzi, A., 197.
 Menschutkins, 29.
 Menten, M. L., 258, 365.
 de Merejkowski, C., 669.
 Mergulis, S., 665.
 v. Mering, J., Urochloralsäure 171, 613, 614; Phlorrhizindiabetes 315; Pankreasdiabetes 318; Amyolyse 358, 391; Assimilation 409; Resorption 416; Pfortaderblut 415; Sarkosin 613.
 Mesernitzki, 496.
 Messinger, J., 652.
 Meßner, E., 412.
 Mester, Br., 404, 595.
 Mett, S., 368.
 Meyer-Betz, Fr., Porphyrine 232, 233; Bilirubin 342, 343; Urobilin 588; Urobilinogen 590, 591.
 Meyer, C., 307.
 v. Meyer, E., 19.
 Meyer, E., 351.
 Meyer, Erich, 580, 584, 619.
 Meyer, G., 541.
 Meyer, G. M., 158, 159, 266.
 Meyer, H., 171, 555.
 Meyer, K., 50.
 Meyer, Kurt, 26, 313, 395.
 Meyer, Lothar, 674.
 Meyer, P., 342, 456.
 Meyer-Wedell, L., 305.
 Meyerhof, O., Muskeln, Arbeit und chemische Prozesse 454—456, 463, 465, 466, 715, 729, 730, 741, 746; Oxydationsprozesse 704, 705, 710, 713.
 Michaelis, L., Kataphoresis 13, 39; Isoelektrischer Punkt 14, 24; Kolloide 20, 21, 24; Adsorption 24, 39, 76; Toxin 53; Enzyme 55; Wasserstoffzahl des Blutes 60, 246; Albumosen 101; Blutzucker 210, 263; Speichel 358; Magensaft 365, 381; Pepsin 369; Pankreasenzyme 393, 395; Eiweißresorption 409; Milch 518.
 Michaud, L., 773.
 Michel, A., 208, 209.
 Michlin, D., 516.
 Mickleley, A., 773.
 Micko, K., 406.
 Mieg, W., 498.
 Miescher, F., Protamine 85, 86; Nuklein 133; Eiter 285, 286; Sperma 491; Lachs, Stoffwechsel 745—747.
 Miethe, A., 221, 224, 227.
 Migay, Th., 376.
 Miles, 727, 748.
 Miller, E. J., 712.
 Miller, R. L., 364, 554.
 Millon, M. E., 515.
 Mills, C. A., 250.
 Mills, W., 565.
 Milroy, T. H., 133, 227, 232, 608, 678.
 Minami, S., 776.
 Minkowski, O., Blutalkaleszenz 245; Aszites 280; Glykogen 314; Phlorrhizindiabetes 315; Pankreasdiabetes 318, 320, 322; Gallenfarbstoff 348; Pankreas und Resorption 414; Fettresorption 417, 420, 421; Milchsäure 593; Harnsäure 555, 556; Allantoin 566; Histozytm 571; Azetonkörper 649, 758.
 Minot, A. S., 518, 519, 523.
 Minot, G. R., 258.
 Mitchell, P. H., 606.
 Mitjukoff, K., 493.
 Mittelbach, F., 201, 584, 628.
 v. Mituch, A., 502.
 Miura, K., 310, 384.
 Möllenhoff, E., 208, 220.
 Moeller, J., 406.
 Möller, Paul, 241, 261.
 Möllerström, J., 395.
 Mörner, C. Th., Albumoid 90; Schwefel in Proteinen 64, 89; Nitrierung und Oxydation von Proteinen 66; Bromgorgosäure 95; Leim 92, 93, 428; Ichthylepidin 94; Kornkristallin 95; Anthozoenproteine 95; α -Aminobuttersäure 111; Tyrosinprobe 118; Membranen 129, 429, 486; Fruktose 168; Mukoide 425, 426, 429; Knorpel 426—428; Chondroitinschwefelsäure 426—428; Kornea 429; Knochen 430; Kristallinse 486, 487; Zucker im Eierklar 499; Ovomukoid 501; Perka-globulin 502; Homogentisinsäure 583, 584; Chlorbestimmung 602; Gallus- und Gerbsäure 621; Zystin 655; Kalziumdiphosphat (Sediment) 657.
 Mörner, K. A. H., Schwefel der Proteine 63, 88, 89; Zystin und Zystein 108, 109; Thiomilchsäure 89, 110; Brenztraubensäure 110; Serumeiweißstoffe 206—208; Hämin 228, 229; Brandblasenflüssigkeit 283; Salzsäurebestimmung 382; Chondroitinschwefelsäure 426, 532, 628; Muskeln 445; Proteinstoffe im Harn 599,

- 623, 628; Melanine 631, 666; Gallensäuren im Harn 632; Azetessigsäure 652.
 Mohr, Fr., 381, 601.
 Mohr, L., 324, 327, 563.
 Mohr, P., 88.
 Moitessier, J., 225, 627.
 Molisch, H., 167.
 Moll, L., 81.
 Monari, A., 464, 551.
 Monod, O., 517.
 Monceaux, 701.
 Moor, Ovid, 544, 597.
 Moor, Wm. O., 544, 561, 562.
 Moore, B., Theorie von Overton 8; Adsorbate 9, 23; osmotischer Druck 14; Kolloide 14; Glykosurie 318; Darminhalt 409; Fettresorption 418.
 Moore, J., 165, 398.
 Moorhouse, V., 319.
 Mooser, W., 600.
 Moraczewski, W., 406, 469, 575.
 Morawitz, P., Fibrin und Leukozyten 200; Serumproteine 213; Blutgerinnung 250, 252—254, 256—259; Oxydationen 690.
 Moreau, A., 696.
 Moreau, J., 176.
 Morel, A., 200, 258, 266, 496, 517.
 Moreschi, A., 197.
 Morgan, E. J., 709, 712.
 Morgenroth, J., 50, 54.
 Mori, Y., 414, 614.
 Moriggia, A., 672.
 Morishima, K., 303.
 Moritz, 374.
 Moritz, F., 277.
 Morochozewitz, L., 426.
 Morris, G. H., 174, 176.
 Morris, J. L., 357.
 Morse, H. N., 2.
 Morse, W., 570.
 Moscatelli, R., 278, 281, 463, 592.
 Moscati, G., 415, 454, 505.
 Mosse, M., 281, 373, 571.
 Mott, F. W., 190, 282, 483.
 Mottram, W. H., 78, 304, 305.
 Muck, J., 669.
 Müller, A., 11, 20.
 Müller, Alb., 382.
 Müller, Eduard, 244.
 Müller, Erich, 398.
 Müller, Ernst, 332—334, 338.
 Müller, Fr., 286, 297.
 Müller, Franz, 261, 298, 699.
 Müller, Friedrich, Autolyse von pneumonischen Infiltrationen 35, 700; Glukosamin aus Proteinen 66, 127—129, 494; Hunger (Indikan) 402; Fettresorption 419, 420; Urobilin 588; Harnschwefel 595, 596; Azetonkörper 647.
 Müller, Johannes, 674, 759.
 Müller, Johannes, jr., 453, 496.
 Müller, J. H., 110.
 Müller, J. J., 691.
 Müller, Jul., 574.
 Müller, Martin, 452.
 Müller, Max, 470.
 Müller, Paul, 406, 432.
 Müller, Paul Th., 200.
 Müller, P., 345.
 Müller, Rich., 237.
 Müller, W., 479.
 Müntz, A., 528, 529.
 Münzer, E., 540.
 Mütter, A., 163.
 Mulder, G. J., 88.
 Muldoon, J., 572.
 Munk, I., Chylus und Lymphe 271—273; Rhodan 357, 595; Darminhalt 405; Resorption, von Eiweiß 409, 410, von Zucker 416, von Fett 417—419; Fettsynthese und Fettbildung 436, 437, 740; Arbeit und Stoffumsatz 464; glatte Muskeln 471; Phenolausscheidung 572; Phosphorsäureausscheidung 604; Gallenfarbstoffreaktion 633.
 Murlin, J. R., 316, 321, 733, 754.
 Murray, Fr. W., 390.
 Musculus, F., 176, 358, 391, 613, 656.
 Myers, V. C., Kreatin und Kreatinin 267, 447, 448, 547, 548; Blutgase 675.
 Mylius, F., 332, 338, 339.
 Nägeli, K., 4.
 Nagano, J., 384, 415, 416.
 Nakaseko, R., 310.
 Nakayama, M., 137, 385, 633.
 van Name, W. G., 92.
 Nash, T. jr., 267, 546.
 Nasse, H., 7, 273, 289, 685.
 Nasse, O., Proteine 78; Glutinin 93; Dextrine 176; Glykogen 310; Muskulin 442, 443.
 Nathanson, A., 713.
 Nattraß, F. J., 296.
 Nawratzki, 282.
 Naunyn, 758.
 Nebelthau, E., 311.
 Needham, D., 713.
 Needham, J., 453, 713.
 Nef, J. U., 165.
 Negelein, E., 711, 776.
 Neil, J. M., 684.
 Neilson, C. H., 30, 41, 356, 357.
 Neimann, W., 171, 172, 594, 595.
 Nelson, C. F., 606.
 Nelson, L., 85.
 Nelson, 764.
 v. Nencki, M., Proteinschwefel 63; Tryptophan 119; Indol 121; Blutfarbstoffe 218, 228—230; Blutfarbstoffderivate 231, 233, 238; Diabetes 321; Magensaft 365, 373, 379; Esterspaltung 392; Darmverdauung 398; Darmfäulnis 401; Reaktion im Darm 399, 405; Ammoniakbildung 411; Urorosein 579; Abbau aromatischer Substanzen 621; Melanine 666.
 Neppi, B., 395.
 Nerking, J., Lezithin 186, 189; Glykogen 310; Knochenmark 431, 432; Milch 523.
 Nernst, W., 7, 22, 29, 54, 58.
 Neubauer, E., 329.

- Neubauer, O., Eiweißreaktion 79; Alkaptonsäuren 581, 583, 584; Abbau von Aminosäuren 612, 615, 622; Glukuronsäurepaarungen 613, 614, 616; Azetonbildung 647.
- Neuberg, C., Autolyse 35; Ninhydrinreaktion 42, 79; Karboligase 48, 325; künstliche Phosphorproteine 82; Isoserin 108; Isoleuzin 114; Oxyaminobernsteinsäure 116; Zystin 108, 109; Prolin 118; Tryptophan 119, 120; Diaminbildung 124, 125; Ornithin 124; Lysin 125; Amyloid 130, 131; Nukleinsäure 138; Gärung und Zuckerabbau 154, 156, 157, 322; Karboxylase 157; Aldehydbildung 157, 322, 775; Pentosen 161—163, 644; Glukose 166; Lävulose 168, 278; Glukosamin 169, 170, 494, 497; Glukuronsäuren 171, 172, 575, 593—595, 646; Cholesterin 195; Glukothionsäure 288; Lebererweichung 306; Glykogen 311; Desamidierung 326; Chondrosin 427; Inosit 452; Milchsäure 157, 159, 322, 775; Milchzucker 517; Renoschwefelsäure 532; Harnanalyse 534; Sulfatase 532, 573; Heteroxanthin 563; Phenolbestimmung 573; Indikan 575; Weinsäure 611; Phenylhydrazinprobe 638; Tyrosinase 668; Melanine 668.
- Neuberg, J., 570.
- Neukirch, P., 463.
- Neumann, Alb., Nukleinsäuren 135, 139; Pyrimidinbasen 147, 148; Orzinprobe 162; Harneisen 607; Phenylhydrazinprobe 638.
- Neumann, O., 748.
- Neumann, Walt., 103.
- Neumeister, R., Keratine 88; Albumosen und Peptone 99, 100; Dextrine 176; Glykogen 310; Eiweißassimilation 409; Ovomukoid 500, 501.
- Newton, E. B., 268.
- Nicholson, jr., 648.
- Nicklós, J., 501.
- Nicloux, M., 44, 210.
- Niederhoff, P., 557.
- Niemann, A., 414, 420.
- Niemann, G., 343.
- Nierenstein, E., 368.
- Nilson, L. F., 519.
- Nishikata, T., 438.
- Noah, G., 408.
- Noel-Paton, D., Lymphe 273; Schilddrüse 295; Leber 304, 305; Glykogen und Zuckerbildung 314; Galle 328, 350; Kreatin 448, 450; Eiweißumsatz 465; Milchzucker 539.
- Noguchi, H., 193.
- Noguchi, J., 573.
- Nogueira, A., 532.
- Nolan, O. L., 63, 515.
- Nolf, P., Osmotischer Druck 11; Fibrinogen 200; Fibrinolyse 202; Albumosen im Blute 209; Blutgerinnung 255, 258, 259; Speichel 355; Resorption 410.
- Noll, A., 417, 483.
- Nonnenbruch, W., 541.
- v. Noorden, C., 327, 646, 741.
- v. Noorden, K., 266.
- Novi, J., 348, 349, 360.
- Nowak, J., 470, 699.
- Nürnberg, A., 294.
- Nürnberg, A., 46.
- Nußbaum, M., 693, 696.
- Nuttal, G., 403.
- Nylander, E., 166, 635.
- Obermayer, Fr., 81, 105, 207, 576, 634.
- Obermüller, K., 196.
- Odake, 763.
- Oddi, R., 399.
- Odenius, R., 507.
- Oehme, H., 188.
- Oertel, H., 599.
- Oerum, H. P., sn., 495.
- Oerum, H. P. T., jr., 268, 350, 577.
- Oeser, R., 619.
- Oesterberg, E., 548.
- Offer, Th. R., 313, 664.
- Ofner, R., 169.
- Ogata, M., 379.
- Ohlsson, E., 705, 712.
- Oidtmann, H., 276, 292, 700.
- Okada, 330.
- Oker-Blom, M., 6.
- Okunew, W., 102.
- Olinger, J., 412.
- Oliver, G., 298.
- Ollendorff, G., 156.
- Olsavszky, V., 603, 604.
- Omeliansky, V., 398.
- Omi, K., 384.
- Opie, E. L., 244.
- Oppenheim, Alf., 310.
- Oppenheimer, C., 208, 409, 699, 711, 723.
- Oppler, B., 400.
- Orbán, R., 384.
- Orgler, A., 427.
- Orndorff, W. R., 345.
- Orton, K., 583, 584.
- Osato, S., 14.
- Osborne, Th. B., Eiweißstoffe 63, 67, 81, 85; Nukleinsäuren 140; Ovovitel in 496; Proteine des Eierklars 499, 500; Milch 515; unvollwertiges Eiweiß 760; Vitamine 763—765.
- Osborne, W. A., 454, 486.
- Ost, 174.
- Osterberg, A. E., 295, 643.
- Ostertag, 520.
- Ostromysslenski, I., 79.
- Ostwald, Wilh., 23, 25, 27, 28.
- Ostwald, Wo., 25.
- Oswald, A., 293, 294, 397.
- Otori, J., 128, 396, 494.
- Ott, A., 278, 607.
- Otte, P., 380.
- Otto, J. G., Blutfarbstoffe 218, 223; Blut 261, 262, 264, 415; Blutzucker 264; Skatoxylschwefelsäure 578; Zuckerbestimmung 641, 642.

- Overton, E., 5—8, 458.
 Owe, A. W., 184.
 Owen-Rees, 271.
- Paal, C., 98, 188.
 Pacchioni, D., 302.
 Pachon, V., 257, 379.
 Padtberg, J. H., 663.
 Paetzold, H., 106.
 Page, J. H., 197.
 Pagès, C., 199, 251, 257, 512, 526.
 Pajkull, L., 277, 278, 280, 281, 330.
 Paine, H. S., 44.
 Painter, H. M., 100.
 Palitzsch, S., 74, 395.
 Palladin, 450, 484.
 Palmer, W., 534—536.
 Panek, K., 596, 598.
 Panella, A., 471.
 Panormoff, A., 454, 501.
 Panum, P., 205, 209.
 Panzer, Th., 282, 493, 494.
 Papendieck, A., 231, 233, 234, 236.
 Pappenheim, Th., 378.
 Paraschtschuk, S., 527.
 Parcus, G., 479.
 Parke, J. L., 498.
 Parker, W. H., 418.
 Parmentier, E., 521.
 Parnas, J., 312, 324, 775.
 Parsons, T. R., 678, 682, 683.
 Partos, S., 226.
 Partridge, C. L., 288, 554.
 Parturier, M., 247.
 Pascheles, W., 613.
 Paschkis, K., 255.
 Paschutin, V., 274, 384.
 Pascual-Vila, J., 338.
 Pascucci, O., 216.
 Pasteur, L., 33, 402.
 Patein, G., 280, 639.
 Paton, 764.
 Patten, A. J., 63, 109, 122.
 Patterson, S., 319.
 Paul, Th., 17, 56, 559.
 Pauli, W., Kolloide 13, 15—17, 20, 21, 24, 25; Proteine 75, 206.
 Pauly, H., 122, 123, 298, 587.
 Pautz, W., 384, 486.
 Pavy, F. W., Kohlehydratgruppen in Proteinen 66, 313; Isomaltose 210; Glykogen 314; Blutzucker und Diabetes 315, 316; Magen, Selbstverdauung 380; Arbeit und Stoffwechsel 465; Zuckerbestimmung 639.
 Pawlow, J. P., Absonderung von Enzymen 41; Schützische Regel 45; Gallenfistel 328; Speichel 356, 360; Magen und Magensaft 361—363, 365, 372; Pylorusreflex 375; Darmsaft 383; Pankreassaft und Pankreasenzyme 387, 390, 392, 397; Verdauung im Darne 400.
 Pearce, R. G., 314.
 Pearson, A. L., 476.
 Pechstein, H., 21, 358.
- Peiper, A., 42.
 Peiper, G., 245.
 Peirce, G., 56.
 Peiser, E., 134, 135, 139.
 Péju, P., 200.
 Pekelharing, C. A., Kataphorese 39; Fibrinferment und Blutgerinnung 203, 204, 251, 253, 254; Nukleoproteide 205, 445; Magenenzyme 366, 367; Kreatin und Kreatinin 464, 547, 548; Harn-dextrin 644.
 Pembrey, 736.
 Penny, E., 573.
 Penzoldt, F., 318, 651.
 Perkins, M. E., 136.
 Pernou, M., 289.
 Perrin, J., 12, 18.
 Peters, J. P., 682, 687.
 Petersen, P., 469.
 Petersen, W. F., 51.
 Petró, K., 648, 756.
 Petry, E., 513.
 v. Pettenkofer, M., Gallensäureprobe 332; Fettbildung 437, 438; Arbeit und Stoffwechsel 464, 465, 467; Respirationsapparat 699, 719; Stoffwechsel, Hunger 746.
 Pettibone, O., 544.
 Pettinari, V., 491.
 Pfaff, F., 328.
 Pfannenstiel, J., 237, 493.
 Pfaundler, M., 434, 732.
 Pfeffer, W., 1—3.
 Pfeiffer, E., 522, 525.
 Pfeiffer, L., 666.
 Pfeiffer, P., 74, 104, 106, 107.
 Pfeiffer, Wilh., 559.
 Pflüger, E., Oxydationen 36, 729; Kohlen-säure der Lymphe 271; Glykogen 308 bis 311, 428; Diabetes und Zuckerbil-dung 325, 327; Speichelgase 355, 689; Galle und Fettsäuren 398, 418; Gase der Galle 689; Fettbildung 437, 438; Muskel und Arbeit 461, 465, 467, 468, 735, 745; Milchgase 519, 690; Zuckerprobe 635, 637; Zuckerbestimmung 641; Blutgase und Respiration 674, 682, 690, 691, 693, 696, 697, 699; Respirationsquotient 725; Stoffwechsel 729, 735.
 Phisalix, C., 671.
 Picard, J., 486.
 Piccolo, G., 492.
 Pick, E., 100, 102, 104, 205.
 Pick, F., 314.
 Pickardt, M., 278, 428, 429.
 Pickering, J. W., 68, 256—258.
 Picton, H., 19.
 Piettre, M., 216, 667.
 Pigeand, J., 278.
 Pighini, G., 482.
 Piloty, O., Glukuronsäuren 191, 594; Ribose 163; Blut und Blutfarbstoffe 229, 237—239; Gallenfarbstoffe 345.
 Pilzecker, A., 351.
 Pimenow, P., 362.
 Pincussohn, L., 20, 566.

- Pinkus, S. N., 75, 209, 499, 500.
 Piontkowski, L. F., 363.
 Piria, 117.
 Pissavy, 701.
 Pittarelli, E., 646.
 Pitz, W., 764, 767.
 Planer, J., 380.
 Plattner, E., 331.
 Plaut, M., 598.
 Plesch, J., 696.
 Pletnew, D., 385, 414.
 Plimmer, R. H. Aders, 41, 132, 496, 497, 503.
 Plosz, P., 216, 303, 585.
 Poda, H., 406.
 Poduschka, P., 566.
 Poehl, A., 403.
 Pohl, J., 176, 207, 534, 566, 615.
 Pohle, E., 318.
 Poleck, 498, 501.
 Policard, A., 258.
 Polimanti, O., 437.
 Pollinger, A., 703, 705.
 Polowzowa, W., 376, 377, 401.
 Ponomarew, 382.
 Pons, Ch., 285, 427, 599.
 Popielska, Helene, 363.
 Popielski, L., 41, 356, 364, 387, 389.
 Popowsky, N., 120.
 Popper, H., 312, 390, 634.
 Porcher, Ch., Milchzucker 529; Harnindikan 575, 576; Skatolrot und Urosein 578, 579; Uroerythrin 592; Phthalsäure 614, 615.
 Porges, O., 205, 696.
 Portier, P., 415.
 Posener, K., 776.
 Posner, C., 489, 490.
 Posner, E. R., 128, 370, 475.
 Posselt, L., 94.
 Posternak, S., 452.
 Pottevin, H., 47, 174.
 Pouchet, A. G., 451, 599, 700.
 Poulet, V., 700.
 Poulsen, W., 429.
 Poulton, E. P., 678, 679, 684.
 Pozerski, E., 389.
 Pozzi-Escot, E., 709.
 Prausnitz, W., 406, 758.
 Pregl, F., Fermente 42, Keratine 88, 89; Koilin 90, 96; Kohlenoxydhämoglobin 227; Dehydrocholon 331; Gallensäuren 336, 337, 340; Darmsaft 383, 384; Kolloid 494; Ovalbumin 500; Polypeptide im Harn 598; C-N-Quotient 609.
 Presch, W., 595, 596.
 Preti, L., 50, 56.
 Preuße, C., 574, 622.
 Prevost, J. L., 421.
 Preyer, W., 226, 506.
 Preysz, K., 603, 604.
 Pribram, E., 615.
 Pribram, H., 668.
 Pribram, R., 606.
 Priestley, J. G., 692.
 Prince, 736.
 Pringle, H., 85, 86, 409, 412, 413.
 Pringsheim, H., Kohlehydrate 176 bis 178, 310, 775; Bilibansäure 338; Darmverdauung (Zellulose) 398.
 Priestley, J. H., 30.
 Prochownik, L., 506.
 Pröscher, F., 345, 520, 526.
 Profitlich, W., 308.
 Prout, 720.
 Prutz, W., 575.
 Prziбраm, E., 79.
 Prziбраm, H., 445.
 Pütter, 746, 747.
 Pugliese, A., 373.
 Pulvermacher, G., 164.
 Pyman, F. L., 122.
 Quagliariello, G., 442, 443, 471, 472.
 Quastel, J. H., 710, 712, 713.
 Querner, E., 632.
 Quevenne, Th., 272.
 Quincke, G., 20, 509.
 Quincke, H., 239.
 Quinquaud, A., 324.
 Quinquaud, Ch., 610.
 Quinton, R., 10.
 Raaschou, C. A., 138.
 Rabinowitsch, A. G., 378.
 Rachford, B. K., 398.
 Radenhausen, P., 509.
 Radziejewski, S., 436.
 Radzikowski, C., 362.
 Raehlmann, E., 486.
 Raistrick, H., 122.
 Raineri, G., 505.
 Rakoczy, A., 366, 372.
 Rakusin, M. A., 76, 428.
 Ramsden, W., 24, 76.
 Ranc, A., 211.
 Ranke, J., 269.
 Ransom, H., 193.
 Raske, K., 107, 108.
 Rauchwerger, D., 195.
 Raudnitz, R. W., 508, 513.
 Raymond, B., 534.
 Reach, F., 302, 366, 468.
 Reale, E., 565, 595.
 Redfield, A. C., 696.
 Reemlin, E. B., 400.
 Reese, H., 598, 599.
 Regnard, P., 675.
 Regnault, H. V., 673, 698, 699.
 Reh, A., 275, 514.
 Rehfuß, M., 636.
 Rehn, E., 200.
 Reich, M., 607.
 Reich, O., 546.
 Reich-Herzberge, F., 396.
 Reid, E. W., 14.
 Reid-Hunt, 297.
 Reihling, K., 347.
 v. Reinbold, B., 223, 240, 396, 639.

- Reindel, F., 239, 342.
 Reinecke, 435.
 Reinwein, H., 645, 655.
 Reiset, J., 673, 698, 699.
 Reiß, E., 207.
 Reitzenstein, A., 562.
 Rekowski, L., 621.
 Rennie, J., 386.
 Renwall, G., 606.
 Reppin, H., 65.
 Rettger, I., 203.
 Reuß, A., 278, 280.
 Revery, P. G., 340, 341, 348, 350.
 Rewald, B., 163.
 Reyc, W., 201.
 Reynolds, J. E., 651.
 de Rey-Pailhade, J., 709.
 v. Rhorer, L., 535.
 Ribaut, H., 709.
 Rich, A. R., 254.
 Richards, A. N., 91, 92, 357, 358.
 Richaud, A., 469.
 Richet, Ch., Milz 290; Magensaft 361, 364, 365; Thalassin 671; Respiration 699.
 Richter, Max, 490.
 Richter, P., 704.
 Richter, P. F., 306, 734.
 Richter-Quittner, M., 9, 263, 264.
 Riegel, 364.
 Riegler, E., 652.
 Riehl, M., 700.
 Riemann, Th., 336.
 Rieß, L., 592, 616.
 Rießer, O., 124, 234, 464, 480, 667.
 Riffart, H., 79.
 Rinaldi, U., 446.
 Ringer, A., 1, 568.
 Ringer, A. J., 326, 758.
 Ringer, L., 251.
 Ringer, S., 57.
 Ringer, W. E., 39, 56, 358, 369, 560.
 Ritter, A., 417, 656.
 Ritter, F., 351, 353.
 Ritthausen, H., 74, 113, 518.
 Riva, A., 585, 592, 631.
 Rivalta, F., 277, 278.
 Roaf, H. E., Lipoidtheorie 8, 9; osmotischer Druck 14; Adsorption 23; Met-hämoglobin 223; Glykosurie 318.
 Roberts, W., 397, 628, 642.
 Robertson, T. B., Lipoidtheorie 8; Globuline 208, 213; Blutreaktion 245; Tethelin 300; Kasein 511, 512.
 Robinson, H. W., 682.
 Robison, R., 434.
 Robl, R., 552.
 Rockwood, D., 398, 405.
 Rockwood, E., W. 409, 418.
 Roed, R., 63.
 Rödén, H., 50.
 Roeder, G., 147, 148.
 Röhmann, F., Enzyme 41; Amylyse und Diastase 174, 271, 358; Glykogen 311; Darmsaft 383, 384; Galle und Fäulnis 403, 404; Resorption 415, 416, 419; Muskeln 440; Milchzucker 507, 529; Phosphorstoffwechsel 603; Hauttalg 669; Wollfett 670; Burzeldrüsensekret 671; Phosphatidsynthese 761.
 Röhrig, A., 461, 673, 735.
 Röse, C., 435.
 Röse, Heinrich, 233, 343.
 Rösing, E., 709.
 Roger, G. H., 302, 397.
 Rohde, A., 79, 554, 555.
 Rolf, I., 188, 191.
 Romeis, B., 297.
 Rona, P., Kataphorese 13; Kolloide 21, 24; Adsorption 24, 76; Enzyme 44; Thymushiston 85; Albumosen 101; Blutkörperchen 242; Blutzucker 210, 263; Serum 212, 246; Duodenalsekret 382; Erepsin 385; Lipasewirkung 393; Resorption 409; Eiweißsynthese 412; Milch 518; Alkaptonurie 580, 581; Hippomelanin 667.
 Ronchi, J., 673.
 Roos, E., 294, 603, 638.
 Rorive, F., 169.
 Rosa, E. B., 699.
 Rosanoff, M. A., 163.
 Rosemann, R., 365.
 Rosenbach, Q., 633, 634.
 Rosenberg, Br., 329.
 Rosenberg, M., 268.
 Rosenberg, S., 388, 403, 414, 417, 420.
 Rosenberger, F., 453, 645.
 Rosenfeld, F., 575.
 Rosenfeld, G., 304, 437, 638, 647, 758.
 Rosenfeld, L., 557.
 Rosenfeld, R., 210.
 Rosenheim, 765.
 Rosenheim, M. Ch., 195, 196, 474, 475, 482.
 Rosenheim, O., Tryptophanreaktion 120; Proton 475—477; Zerebroside 479, 480; Lignozerinsäure 532; Schwefelsäurebestimmung 606.
 Rosenkrantz, E., 336.
 Rosenmann, M., 202.
 Rosenqvist, E., 327.
 Rosenstein, A., Chylus und Lymphe 272, 273; Resorption 410, 416, 418, 419.
 Rosenthal, J., 699.
 Rosenthaler, L., 47, 52.
 Rosin, H., 169, 577, 578, 643, 654.
 Rossenbeck, H., 135, 136.
 Rost, E., 620, 621.
 Rostoski, O., 627.
 Roth, O., 211.
 Roth, 748.
 Rother, J., 558, 559.
 Rothera, C. H., 108, 651.
 Rothmann, A., 448.
 Rothman-Manheim, J., 592.
 Rotmann, F., 278.
 Rotschild, M. A., 194.
 Roughton, F. J. W., 676, 696.
 Rouiller, Ch. A., 301.
 Roux, E., 152, 175.
 Rovida, C. L., 216, 243, 285.

- Rovighi, A., 403.
 Rowland, S., 34, 288, 446.
 Rowmtree, L. G., 138, 506.
 Rozenblatt, H., 362.
 Rubbrecht, R., 213.
 Rubner, M., Adsorption 10; Protein-
 schwefel 63; Zuckerprobe 166, 638, 644;
 Ausnutzung von Nährstoffen 413, 416,
 419; Isodynamie und Standardzahlen
 720—723; Oberflächengesetz 732, 733;
 chemische Wärmerregulation 735; spez.
 dynamische Wirkung 738—740, 744;
 Hunger 746, 747; Fettbildung 740; Stoff-
 wechsel unter verschiedenen Bedingungen
 751—754; Abnutzungsquote 756, 761.
 Rubow, W., 457.
 Rudinger, C., 296, 323.
 Ruff, O., 154, 156, 712.
 Ruge, E., 402.
 Rulot, H., 202.
 Rumpf, Fr., 253.
 Rumpf, Th., 327.
 Ruöß, 635.
 Ruppel, W. G., 475, 521, 669.
 Russel, 516.
 Russo, M., 665.
 Rusznyak, S., 210.
 Rutherford, A., 663.
 Rutherford, Th. A., 88.
 Ryan, L. A., 471.
- Saccardi, P., 668.
 Sacharjin, 261.
 Sachs, Fritz, Pentosen 162; Nuklease
 137, 385, 396; Salzsäuresekretion 373;
 Azetonbildner 647.
 Sachs, H., 50.
 Sachs, J., 736.
 Sachs, P., 587.
 Sachsse, R., 166.
 Sackur, O., 511, 512.
 Sadikoff, W., 92.
 Sagelmann, A., 376, 377.
 Sahli, H., 258.
 Sahlin, Bo., 705.
 Saiki, T., 472, 593.
 Sallet, 585, 588, 590, 631.
 Sainsbury, 251.
 Saint Pierre, C., 697.
 Saito, S., 266.
 Sakaki, C., 505.
 Sakuma, S., 704, 711.
 Salaskin, S., Plastein 102, Leuzinimid
 113; Ammoniak 411; Erespin 385; Harn-
 stoff 540, 541; Leber und Säurebildung
 541; Harnsäurebildung 555.
 Salén, E. B., 589, 591.
 Salkowski, E., Autolyse 34; Chloreiweiß
 65; Denaturierung von Eiweiß 76; Pseudo-
 nuklein 82; Fäulnisprodukte 111; Indol
 121; Pentosen 160—162, 644; Glukuron-
 säure 171; Zerebrospinalflüssigkeit 282,
 283; Synovia 284; Cholesterin 195; Leber-
 proteide 304; Glykogen 311; Speichel
 360; Trypsin 394; Darmfäulnis 401, 403;
 Leichenwachs 437; Fleisch 470; Dermoid-
 zyste 495; Dextrose im Eierklar 499;
 Ovomukoid 500; Kasein 514; Kreatinin
 550; Harnsäure 561; Purinbasen 564;
 Oxalsäure 565, 566, 610; Hippursäure
 567, 568; Phenazetursäure 571; Indikan
 577; Skatolkarbonsäure 578, 579; Uro-
 bilin 590; Harnkohlehydrate 593, 656;
 Schwefelverbindungen 595, 596; adially-
 sable Harnbestandteile 599, 629; Harn-
 schwefelsäure 606; Alkalien 606; Abbau
 verschiedener Substanzen 612, 613, 619;
 Albumosen im Harn 626; Harnporphy-
 rin 631; Zuckerproben 637, 638.
 Salkowski, H., 111, 401, 568.
 Salomon, Georg, 142, 244, 563, 564.
 Salomon, H., 326, 647.
 Salvesen, H. A., 295.
 Salvioli, 411.
 Sammartino, U., 318.
 Samuely, F., 598, 599, 612, 667, 668.
 Sanctorius, 720.
 Sand, K., 491.
 Sandberg, M., 157.
 Sandgren, J., 263, 265, 266.
 Sandiford, I., 698.
 Sandmeyer, W., 414, 420, 421.
 Sandström, I., 295.
 Saneyoshi, S., 611, 614, 646.
 Sano, M., 477.
 Sans, 225.
 Sasaki, K., 599.
 Sato, T., 238.
 Sauer, K., 318.
 Sauerbeck, E., 386.
 Savaré, M., 505, 599.
 Savory, H., 627.
 Sawitsch, W., 363, 388, 390.
 Sawjalow, W., 46, 102, 427, 428.
 Saxl, P., 34, 306, 445.
 Sbarsky, B., 516.
 Scaffidi, V., 306, 307, 446, 464, 471.
 Schaber, H., 194.
 Schade, H., 463.
 Schäfer, E., 298.
 Schäfer, L., 547.
 Schaeffer, 39, 40.
 Schaeffer, George, 194.
 Schaffer, F., 63.
 Schalfjeff, M., 228, 229.
 Schall, 693.
 Schardinger, F., Linksmilchsäure 158;
 Kohlehydrate 176, 177, 310; Milchenzym
 516, 710.
 Schaubman, 762, 763.
 Schaumann, O., 236.
 Scheele, M. H., 357.
 Scheibe, A., 520.
 Schemiakine, A. J., 374.
 Schempp, E., 620.
 Schenck, Fr., 314.
 Schenck, M., 337, 338.
 Schepowainikoff, N. P., 387.
 Scherer, Fr., 733.
 v. Scherer, J., 272, 452, 453, 493.
 Scheuer, M., 364.

- Scheunert, A., 375, 377, 382, 397, 398.
 Schewket, O., 646.
 Schierbeck, N. P., 380, 405, 673.
 Schiff, A., 368.
 Schiff, H., 79, 541, 561.
 Schiff, M., 302, 329, 373, 421.
 Schiffmann, O., 297.
 Schilling, K., 252.
 Schimizu, T., 623.
 Schimmelbusch, C., 202.
 Schindler, S., 292.
 Schittenhelm, A., Nukleinsäure 137, 400;
 Desamidierungsenzyme 137, 288, 290;
 Purinbasen 406; Harnstoffbildung 539;
 Harnsäure und deren Bildung 552—554,
 556, 557, 561; Ammoniak 545, 546;
 Aminosäuren im Harne 599.
 Schlapp, W., 364.
 Schlatter, K., 379.
 Schlesinger, W., 591.
 Schlichting, O., 337.
 Schlösing, Th. (fils), 675.
 Schloessing, C., 19.
 Schloßmann, A., 520, 523.
 Schmey, M., 469.
 Schmid, Jul., 554, 565.
 Schmidt, Ad., 400, 407.
 Schmidt, Alex., Blutgerinnung 203, 204,
 249—254, 257; fibrinoplastische Substanz
 205; Froschblutkörperchen 217; Leuko-
 zysten 243, 244; Zelleiweiß 291; Blut-
 kohlenensäure 679.
 Schmidt, C., Serum 213; Lymphe 272;
 Transsudate 277; Speichel 359; Mund-
 schleim 356; Magensaft 364; Pankreas-
 saft 390; Galle 404; Fettresorption 419;
 Osteomalazie 433; Lunge 700; Stoffwech-
 sel 720, 746.
 Schmidt, Carl L. A., 612.
 Schmidt, Fr., 647.
 Schmidt, Hub., 79.
 Schmidt-Mühlheim, A., 198, 410.
 Schmidt-Nielsen, Signe, 38.
 Schmidt-Nielsen, Sigval, 38, 180, 184,
 512, 513.
 Schmiedeberg, O., Muzin und Hyaloidin
 66, 127—129, 666; Eiweißkristalle 74;
 Protamin 86; Alkalbuminat 98; Onu-
 phin 129; Nukleinsäuren 134, 139; Glu-
 kuronsäuren 171, 621; Ferratin 304;
 Chondroitinschwefelsäure 427, 428; Hip-
 pursäure 570, 571; Chitin 664, 665; Mel-
 anine 666.
 Schmitz, E., Zuckerbildung 324; Lakta-
 zidogen 455; Azetonbildung 616, 647,
 653; Aminosäuresynthesen 617.
 Schmitz, H., 103.
 Schmitz, K., 403, 405, 571.
 Schmutzer, I., 560.
 Schneider, A., 226, 261.
 Schneider, E., 357.
 Schneider, H., 668.
 Schneller, K., 230, 234, 236.
 Schöffner, A., 112.
 Schönbein, C. F., 606, 701.
 Schöndorff, B., Harnstoff 266, 267, 537;
 Glykogen 309, 454; Milch 523; Harn-
 säure 553; Harnzucker 635, 639.
 Schönfeld, A., 243.
 Scholz, H., 575.
 Schottelius, M., 403.
 Schotten, C., 340, 568, 600, 610, 615.
 Schoubenko, G., 63.
 Schoumow-Simanowski, E. O., 373,
 379.
 Schreiner, Ph., 490.
 Schreuer, M., 470.
 Schrod, M., 432.
 v. Schröder, W., 10, 267, 539, 555.
 Schröter, F., 137.
 v. Schrötter, H., 696.
 Schüle, 364.
 Schüle, A., 358.
 Schütz, E., 45, 368, 374.
 Schütz, J., 368, 382, 398.
 Schütze, A., 50.
 Schützenberger, P., 68, 99.
 Schultze, F. E., 56.
 Schultzen, O., 321, 592, 613, 616.
 Schulz, Fr. N., Eiweiß 63, 76; Histone 84;
 Galaktosamin 131, 170; Serumalbumin
 208; Globin 226.
 Schulz, H., 294, 425, 426, 607.
 Schulze, E., Hydrolyseprodukte der Pro-
 teine 111, 115, 117; Phenylalanin 116;
 Hexonbasen 122—126; Vernin 135; Hemi-
 zellulosen 178; Phosphatide 187; Iso-
 cholesterin 197; Fettgewebe 435.
 Schulze, H., 11, 18, 19.
 Schulze, O., 191.
 Schumburg, W., 371.
 Schumm, O., Blutfarbstoff und Derivate
 221, 229, 230—236, 630; Restreduktion
 265; Chylusfett 272; Transsudate 278;
 Zuckerbildung 327; Pankreaszyste 390.
 Schunck, C. A., 218, 237, 498.
 Schur, H., 554, 557, 563.
 Schurig, 307.
 Schuster, A., 414.
 Schwab, E., 72.
 Schwalbe, E., 437.
 Schwann, Th., 328, 404.
 Schwartz, L., 759.
 Schwarz, Carl, Cholin 190; Jodothyryn
 294; Glykosurie 317; Ptyalin 358; Ver-
 dauung 377; Sekretin 389; Muskelextrak-
 tivstoffe 446, 448, 451.
 Schwarz, H., 167.
 Schwarz, Hugo, 90, 91.
 Schwarz, L., 373, 648.
 Schwarz, O., 380, 652.
 Schwarzkopf, E., 340.
 Schwarzschild, M., 393, 397.
 Schweissinger, O., 625.
 Schwenk, E., 157, 575.
 Schwiening, 34.
 Schwinge, W., 262.
 Schwyzer, Fr., 215.
 Scofield, H., 347.
 Scott, F. H., 132, 497, 503.
 Scott, L., 95.

- Sebelien, J., 508, 514, 515, 517, 518.
 Seegen, J., 314, 468, 699.
 Seelig, P., 403.
 Seemann, J., 385, 400, 411, 448, 501.
 Segale, M., 56.
 Seisser, Ph., 561.
 Seitz, W., 302.
 Seliwanoff, Th., 168.
 Selmi, 36.
 Semmer, G., 217.
 Senter, G., 44.
 Seo, 561.
 Sera, Y., 311, 665.
 Sestini, F., 552.
 Sestini, L., 552.
 Setschenow, J., 686.
 Shaffer, Ph., Kreatin und Kreatinin 447,
 547; Ammoniak 546; Harnsäure 562;
 Azetonkörper 648, 653, 654.
 Sharpe, J. S., 295, 296.
 Sheehy, E. J., 528.
 Shepard, C. U., 568.
 Sherwin, C. P., 510, 518, 572, 620.
 Shibata, N., 437.
 Shimamura, T., 763.
 Shiple, G., 572.
 Shoji, R., 678, 696.
 Shonle, H., 606.
 Siau, R. L., 210, 315.
 Sickel, H., 117, 121.
 Siebeck, R., 268.
 Sieber, N., Proteinschwefel 63; Blutfarb-
 stoffe 228; Hämatoporphyrin 231; Dia-
 betes 321; Magensaft 379; Darmver-
 dauung 399; Urorosein 579; Milch 524;
 Nitrobenzaldehyd 620; Melanine 666;
 Lungen 700.
 Sieburg, E., 610.
 Siedentopf, H., 17.
 Siegert, F., 436.
 Siegfried, M., Proteine 65, 94; Pepton-
 substanz und Kyrine 94, 103, 104;
 Retikulin 94, 424; Karbaminoreaktion
 105; Glutaminsäure 115; Phosphorfleisch-
 säure 452, 463; Milchnukleon 515, 523;
 Phenolausscheidung 572, 573.
 Sikes, A. W., 523.
 Silbermann, M., 108, 116.
 Silberstein, F., 324.
 Simmonds, N., 764.
 Simon, L. G., 397.
 Simon, O., 35, 286, 701.
 Simpson, G. E., 571.
 de Sinety, L., 644.
 Sittenberger-Kraft, A., 596, 597.
 Sittig, O., 278.
 Sivén, V. O., 553, 563, 756.
 Sivré, A., 376, 377.
 Sjöqvist, J., 44, 352, 382, 407, 538.
 Skelton, R., 766.
 Skraup, Zd., Proteinhydrolyse 92, 115,
 116; Alkialbuminate 98; Oxyamino-
 säuren 126; Kohlehydrate 167, 178
 (siehe 774).
 Skworzow, W., 451.
 Slansky, P., 159.
 Slavu, 298.
 Slosse, A., 266.
 Slowtzoff, B., 161, 308, 489, 513.
 Slowtzoff, B. J., 474.
 v. Slyke, D. D., Desamidierung 62, 70;
 Albuminhydrolyse 102, 111, 113; Kasein
 511, 512; Säuren im Harn 536; Harn-
 stoff 541, 542; Blutgase 674, 675, 679,
 684, 687, 688; Chloraustausch im Blute
 685.
 v. Slyke, L. L., Kasein 511—514; Milch
 518; Zitrone 524; Gase 690.
 Smart, W., 223.
 Smétanka, F., 553.
 Smirnow, A., 620.
 Smirnow, A. P., 177.
 Smith, 734, 748.
 Smith, F., 672.
 Smith, Lorrain, 268.
 Smith, W. J., 596.
 Smith, W., 323.
 Smorodinzew, J., 447, 451, 571.
 Smyth, F., 330.
 Snapper, J., 225, 235, 352, 570.
 Soames, K., 434.
 Socin, C. A., 310.
 Söldner, F., Milch 511, 518, 519, 522 bis
 526.
 Sörensen, S. P. L., Eiweiß 24, 74, 76,
 774; Reaktionsbestimmung 58, 59, 682;
 Hitzekoagulation von Eiweiß 80; Amino-
 säuren 106, 116, 118, 123, 124; Formol-
 titrierung 105, 598, 654; Pepsin 369;
 Hippursäure 570; Peptidsubstanzen im
 Harn 598; Serumglobuline 774.
 Solera, L., 357.
 Solley, Fr., 92.
 Sollmann, T., 271, 352, 441, 444, 495.
 Sommerfeld, 350, 365.
 Sondén, K., 699, 733.
 v. Soos, A., 614.
 Sorby, H. C., 236, 501.
 Soret, J., 221.
 Sorge, H., 333, 339, 340.
 Sourdatt, 525.
 de Souza, G., 256, 765, 766.
 Soxhlet, Glukose 167, Galaktose 168;
 Maltose 173, 174; Milch 510, 512, 528;
 Zuckerbestimmung 639.
 Späth, Ernst, 584.
 Spangaro, S., 198.
 Spanjer-Herford, R., 357.
 Speck, C., 699.
 Spiegler, E., 667.
 Spiro, K., Kolloide 21, 80; Quellung 25,
 26; Leim 92; Serumglobuline 205; Blut-
 gerinnung 257, 258; Labwirkung 512,
 513; Oxybuttersäurebildung 649.
 Spiro, P., 463.
 Spitzer, W., 304, 554.
 Spriggs, E. J., 368.
 Spring, 11.
 Ssadikow, W., 72, 79.
 Ssobelew, N., 123, 587.
 Staal, J. Ph., 579.
 Stade, W., 45.

- Stadelmann, E., Ikterus 239, 328; Galle 328, 342, 350, 352, 421; Darmfäulnis 404; Ammoniak 546; β -Oxybuttersäure 758.
- Stadie, W., 675, 683.
- Stadthagen, M., 36, 146, 551, 595.
- Städeler, G., 347, 600.
- Stachelin, R., 277.
- Stanek, V., 191.
- Stanford, R. V., 282.
- Stangassinger, R., 448, 547, 551.
- Stanton, 762.
- Starke, J., 208.
- Starke, K., 208.
- Starkenstein, E., 317, 452, 453, 646.
- Starling, E. H., Kolloide 14; Enzyme 42; Lymphbildung 274; Hormone 287; Pankreasdiabetes 319; Enterokinase 385; Sekretin 389; Pankreaserepsin 394; Trypsinogen und Trypsin 387—389; Lungenstoffwechsel 691.
- Starlinger, W., 201.
- Stary, Z., 90.
- Stassano, H., 387, 388.
- Stassow, B. D., 422.
- Stauber, A., 385.
- Steel, 546.
- Steenbock, H., 449, 548, 570, 764.
- Steenma, F. A., 121, 381, 577, 591.
- Stehle, R., 533.
- Steiger, E., 123.
- Steil, H., 469.
- Stein, G., 192.
- Steinach, E., 491, 495.
- Steinitz, E., 268.
- Steinitz, Fr., 603, 609, 644.
- Stender, H., 333, 334.
- Stenger, E., 221, 224, 227, 590.
- Stenström, Th., 324, 699.
- Stepanek, J. O., 496.
- Stephen, F. V., 678.
- Stephenson, A. M., 319.
- Stephenson, M., 712.
- Stepp, W., 592, 650, 654.
- Stern, E., 28.
- Stern, Fr., 594.
- Stern, Heinr., 490.
- Stern, L., Urikolyse 557; Oxydationsprozesse 702, 704, 705, 708, 710, 712, 713.
- Stern, M., 497.
- Stern, R., 351.
- Sternberg, C., 491.
- Studel, H., Arginin 124; Muzin 128; Nukleinsäuren 134, 135, 138—140; Pyrimidinbasen 147, 148; Glukosamin 170; Nukleohiston 291.
- Stevenson, 765.
- Stewart, G. N., 259, 441, 444.
- Stewart, C. P., 709, 710.
- Steyrer, A., 445.
- Sticker, G., 357, 359.
- Stieve, H., 491.
- Stiles, P. G., 315.
- Stix, W., 70, 71.
- Stockholm, M., 765, 766.
- Stockmann, R., 465.
- Stoeltzner, H., 433.
- Stoeltzner, W., 433, 457.
- Stohmann, F., 721.
- Stokes, 221, 227.
- Stoklasa, J., 186, 516.
- Stokvis, B. J., 346, 571, 590, 626.
- Stoll, A., 237, 703.
- Stolnikow, J., 628.
- Stolte, K., 313.
- Stoltz, Fr., 298.
- Stone, W., 161.
- Stoop, F., 107, 108.
- Storch, V., 509.
- Strack, E., 286.
- Strada, Fr., 285.
- Strashesko, N. D., 362.
- Straßburg, G., 271, 691, 693.
- Straßburger, J., 407.
- Straßmann, G., 227.
- Straub, H., 685.
- Strauch, F. W., 96.
- Strauß, Edw., 65, 95.
- Strauß, H., Fruktose 168, 210; Transsudate 278, 281; Azetaldehyd 322; Galle 349; Milchsäuregärung 379; Hippursäure 569.
- Strecker, A., 331.
- Strigel, A., 700.
- Strisover, R., 592.
- Strohecker, R., 680.
- Strohmann, 398.
- Stromberg, H., 204.
- Strong, 762.
- Struve, H., 630.
- Stryzowski, C., 628.
- Stuber, B., 251, 252, 255, 257.
- Stuber, R., 297.
- Stübel, H., 202, 741.
- Subbotin, V., 262.
- Sugg, E., 516.
- Suida, W., 192.
- Suleima, Th., 400.
- O'Sullivan, C., 42—44.
- Sullivan, 713.
- Summer, J. B., 541.
- Sundberg, C., 366, 367.
- Sunde, E., 517, 518.
- Sundvik, E., Purinbasen 143, 145; Glukosamin 170; Harnsäure 552; gepaarte Glukuronsäuren 594, 613, 614; Chitin 664; Psyllaalkohol 670.
- Suter, F., 63, 89, 110.
- Suto, K., 639.
- Suwa, A., 446, 616.
- Suzuki, U., Zystin 108; Muskeln 446, 447; Krabbenfleisch 447; Phytase 452; Vitamine 763.
- Svedberg, The, 12, 18.
- Swain, R. E., 121.
- Symmers, D., 599.
- Syniewski, V., 175, 176.
- Szappanyos, B., 289.
- Szent-Györgyi, A., 710, 712, 713.
- Szili, A., 521.
- v. Szontagh, F., 516, 520, 522.

- Szydowski, Z., 371.
Szymonowicz, L., 298.
- Tachau, H., 107.
Takahashi, D., 212, 263.
Takaishi, M., 452.
Takamine, J., 298.
Takayama, 227.
Takeda, K., 623.
Talbot, F., 523, 733.
Tammann, G., 48, 52.
Tanaka, K., 709.
Tanaka, T., 289.
Tangl, Fr., Blutserum 210; Blutanalyse 259; Fett 377; Ei, Entwicklung 502 bis 504; Kasein 510, 520; C : N-Quotient 609; Stoffwechsel 730.
Tani, B. J., 276.
Tanret, C., 153.
v. Tappeiner, H., 39, 336, 398, 402, 421.
v. Tarchanoff, J., 499.
Tarugi, B., 672.
Taylor, A. E., 42, 44, 437.
Taylor, F. A., 480.
Taylor, H., 677, 683, 686.
Tebb, Chr., Retikuliu 94; Glykogen 310; Amylyolyse 358; Saccharase 384; Maltase 391; Protagon 475—477; Cholesterin 482.
Tedesko, Fr., 534.
Teepie, J., 345.
Teichmann, L., 227.
Tengström, B. St., 331.
Tennenbaum, M., 364.
v. Terray, P., 403, 404, 565, 593.
Terroine, E. F., 194, 263, 391.
Terry, O. P., 356.
Teruuchi, Y., 539.
Tezner, E., 357, 358.
Thannhauser, S. J., 134, 136, 137, 194, 343.
Theissier, 190.
Thesen, J., 576.
Thévenot, 190.
Thiel, A., 680.
Thiele, Alb., 646.
Thiele, O., 598.
Thielmann, F., 646.
Thierfelder, H., Barium 56, Polypeptide 63, 69; Galaktose 168; Glukuronsäure 171; Aminoäthylalkohol 191; Verdauung und Mikroorganismen 403; Protagon 475, 476; Zerebron und Zerebroside 478 bis 481, 776; Sphingosin 480; Zerebron-säure 480; Dotterphosphatide 497; Milchdrüse 507, 529; Phenylazetylglutamin 620; Benzolabbau 614; Ketone 621.
Thies, Fr., 298.
Thirolaix, J., 320.
Thiry, L., 383.
Thörner, W., 508.
Thomas, C. J., 686.
Thomas, K., 465, 480, 757, 760.
Thomas, P., 384.
Thomas, Pierre, 774.
Thompson, W. H., 449, 450, 538.
Thoms, 542.
Thormählen, J., 632.
Thudichum, L. W., Phosphatide 185, 186, 188; Bilirubin 345; Gehirnposphatide 474—478; Zerebroside 478—480; Sphingosin 480; Luteine 498; Paraxanthin 564; Harnfarbstoffe 585.
Thunberg, T., Mikrorespirometer 705; physiologische Oxydationsprozesse 704 bis 709, 712, 713.
Thurlow, S., 705, 709, 712.
Tichmeneff, N., 302.
Tichomirow, N. P., 367.
Tidemann, F., 360.
Tiemann, H., 515.
Tigerstedt, K., 603, 746.
Tigerstedt, R., Respirationsapparat 698, 699; Stoffwechsel 714, 720, 722, 733, 746, 748, 756.
Tisdall, F., 268, 572.
Tissot, J., 462.
Tobler, L., 261, 378.
Toepfer, G., 413, 601.
Török, P., 315.
Tollens, B., Kohlehydrate 150, 161, 163, 165, 167, 169, 175; Glukuronsäuren 172; Harnstoff 542; Naphthoresorzinreaktion 646.
Tollens, C., 571, 594, 646.
Tomasinelli, G., 672.
Tomaszewski, Zd., 566.
Tomita, M., 610, 611, 622, 623, 773.
Tompson, E., 42—44.
Torup, S., 225.
Totani, G., 122, 123, 622.
Tower, R. W., 94, 697.
Toyama, U., 180.
Toyonaga, M., 307.
Traube, J., 8, 9, 423, 773.
Traube, M., 1, 7, 702, 703.
Traube, W., 119.
Trendelenburg, W., 693.
Treupel, G., 593.
Trier, G., 135, 191.
v. Trigt, H., 358.
Trillat, A., 704.
Troensegaard, N., 72.
Troller, J., 364.
Trommer, C., 165.
Trommsdorff, R., 710.
Trümpy, D., 672.
Trunkel, H., 93.
Truthe, W., 176, 177.
Tschernoruzki, M., 244.
Tschirjew, S., 269.
Tsuboi, J., 262.
Tsuji moto, M., 180.
Tuczek, F., 359.
Türk, W., 96, 107, 115.
Tunnicliffe, H. E., 710.
Turby, H., 384.
Tutin, Fr., 451.

- v. Udránszky, L., Diamine 36, 654, Gallensäuren 332, 632; Harnfarbstoffe und Huminsubstanzen 585; Kohlehydrate im Harne 593; Zystin 654.
- Uffelmann, J., 381.
- Uhlik, M., 220, 222.
- Ulpiani, C., 552.
- Ulrich, Chr., 174.
- Ultzmann, R., 658.
- Umber, E., 133, 277, 364, 365, 386.
- Umeda, N., 40.
- Umikoff, N., 524.
- Underhill, Fr. P., Parathyreoidea 295; Glykosurie 315, 318; Speichel 356; Kreatin 548; Ätherschwefelsäuren 571; Milchsäure im Harne 593; Pellagra 767.
- Unger, L. J., 766.
- Unna, P. G., 662, 669—671.
- Updegraff, H., 63.
- Urano, F., 448.
- Ure, A., 619.
- Usher, Fr., 30.
- Ussow, 395.
- Ustjanzew, W., 422.
- Vahlen, E., 320, 338.
- Valenciennes, A., 502.
- Valenti, A., 523.
- de Vamossy, Z., 302.
- Vandegrift, G. W., 425.
- Vandevelde, A. J. J., 516.
- Vanlair, C., 407.
- Vasiliu, H., 568, 571.
- Vassale, G., 295.
- Vaubel, W., 78.
- Vauquelin, L. N., 566.
- Vay, Fr., 304.
- Vedder, 765.
- v. d. Velden, R., 571.
- Velichi, J., 471.
- Vella, L., 383.
- Velten, W., 735.
- Verain, M., 264.
- Verhaegen, A., 365.
- Verneuil, 361.
- Vernois, M., 525.
- Vernon, H. M., Erepsin 44, 385, 394; Eierklar 51; Pankreasenzyme 388, 391, 393; Muskelstarre 461.
- Verploegh, H., 448, 547, 548, 551.
- Verzar, Fr., 319, 322, 462, 697, 698.
- Viault, P., 261.
- Victorow, C., 637.
- Vierordt, K., 692.
- Vietense, K., 610.
- Vigno, L., 409.
- Vignon, L., 94, 95.
- Vila, A., 216.
- Villaret, M., 278.
- Ville, J., 167, 332, 420, 421, 627.
- Villiers, A., 600.
- Vincent, Sw., 298, 471.
- Vines, H. W., 251, 255, 257.
- Vines, S. H., 385, 393.
- Virchow, R., 130, 239.
- Vitali, A., 242, 630.
- Voegtlin, C., 396, 510, 518, 710, 713.
- Völtz, W., 509.
- Vogel, H., 290.
- Vogel, J., 161, 174, 358, 384, 391.
- Vogelius, 309.
- Vohl, H., 452.
- Voisenet, E., 78, 120.
- v. Voit, C., Glykogen 309, 311, 312; Galle und Fäulnis 403, 404; Exkreme 405; Resorption 409, 419; Fettbildung 437, 438; Arbeit und Stoffwechsel 464, 465, 467; Stickstoff in Fleisch 470; Phosphorsäureausscheidung 603; Milchzuckernachweis 644; Standardzahlen 609; Stickstoffgleichgewicht 717, 757; Berechnung von Stoffverbrauch 720; Hunger 746; Stoffwechseluntersuchungen 714, 729, 740, 741, 743, 745, 746, 750, 757, 759.
- Voit, E., Glykogen 312; Knochen 432, 747; Fettbildung 438; Hungerstoffwechsel 746, 747.
- Voit, Fr., Glykogenbildung 312; Zuckerausscheidung 416; Kotbildung 406; Milchsücker 415; Azetonkörper 647, 648.
- Voit, K., 135.
- Voitinovici, A., 89, 94.
- Volhard, F., 372, 395.
- Volhard, J., 368, 564, 601, 603.
- Volk, H., 338.
- v. Voornveld, J. A., 261.
- Vorderman, 762.
- Vorländer, D., 191.
- Voswinkel, H., 669.
- de Vries, H., 2, 4, 5.
- Vulpian, A., 298.
- Waage, P., 26.
- Wachsmuth, L., 279.
- Wacker, L., Cholesterin 194; Fettdepots 435; Muskeln, Starre und Tätigkeit 460 bis 462, 466.
- Wälchli, G., 91.
- de Waele, H., 516.
- Wagner, B., 643.
- Wagner, H., 446, 451.
- Wagner, R., 297.
- Wahlgren, V., 330, 334, 351, 663.
- Wait, Ch., 465.
- Wakemann, A. J., 306, 515, 582, 592.
- Walbum, L. E., 39, 395.
- Waldschmidt-Leitz, E., 388, 395, 776.
- Waldvogel, R., 648.
- Walker, J., 22.
- Walker, S., 704.
- Wallenburger, 450.
- Walter, G., 131, 497.
- v. Walther, P., 417.
- Walton, J. H., 28.
- Waltuch, R., 645.
- Wanach, R., 242.
- Wang, E., 577.
- Wanner, Fr., 701.
- Warburg, E. J., 678—681.

- Warburg, O., Leuzin 112; Befruchtung 505; Phenylazetylaminocessigsäure 622; Oxydationsprozesse 704, 708, 711, 712; Glykolyse 776.
 Warfield, L. M., 357.
 Wasbutzki, M., 404.
 Wassiliew, W., 390.
 Waymouth Reid, E., 415.
 Weber, 501.
 Weber, J., 222.
 Weber, O. H., 261, 433.
 Weber, S., 464.
 Wechselmann, Ad., 579.
 Wechsler, E., 91.
 Wedenski, N., 593.
 Wegrzynowski, L., 565, 566.
 Weidel, H., 144, 451.
 Weigert, Fr., 125.
 Weil, Arth., 114, 123, 474, 483.
 Weil, F. J., 671.
 Weiland, W., 622.
 Weill, A., 610.
 Weill, J., 194.
 Weinland, E., Laktase 41, 384, 415; Glykogen 308, 312; hemmende Stoffe 366, 380, 384; Fettbildung 438.
 Weintraud, W., 322, 603.
 Weis, Fr., 395.
 Weisbach, 481.
 Weiser, St., 210.
 Weiske, H., 398, 433, 740.
 Weiß, B., 238.
 Weiß, F., 62, 85, 87, 124.
 Weiß, H. R., 395.
 Weiß, J., 568.
 Weiß, Mor., 123, 585—587, 595.
 Weißberg, 702.
 Weizmann, Ch., 69.
 Weller, J., 238.
 Wells, H. G., 89, 306, 555, 557.
 Weltmann, O., 194, 541.
 Wendel, A., 112.
 v. Wendt, G., 744.
 Wenz, R., 99.
 Wenzel, F., 134, 135, 451.
 Werenskjold, F., 520.
 Werner, A., 430.
 Wertheimer, E., Säurehyperglykämie 317; Insulin und Adrenalin 321; Galle 351; Mageninhalt 375; Pankreassekretion 389; Hippursäurebildung 569, 777; Merkapto-säuresynthese 622; biolog. Oxydationen 708, 712.
 Werther, M., 360, 463.
 West, 305.
 West, C. J., 480, 481.
 Wester, D. H., 664.
 Westphalen, Th., 196.
 Westzel, G., 94, 95.
 Weyl, Th., Eiweißkristalle 74; Kohlenoxydmethämoglobin 225; Amniosflüssigkeit 506; Kreatinin 550; Benzoesäure 571; Nitrate 606.
 Weyland, P., 335, 339.
 Weymouth, F. W., 254.
 Wheeler, H. L., 95, 147.
 Whetham, M. D., 712.
 Whipple, B. K., 765.
 Whipple, G. H., 200, 350.
 Whipple, G. W., 297.
 Whipple, S. H., 329, 330.
 Whitby, S. G., 195.
 Whitney, J. L., 324.
 Wichmann, A., 208, 515.
 Widdicombe, J. H., 384.
 Widmark, E., 569, 705.
 Widmark, G., 34, 292.
 Wiechowski, W., 76, 557, 566—568.
 Wieland, H., Gallensäuren 333—341; Galle 348, 350; Inosit 452; Bufotoxin 671; Oxydationstheorie 705—709, 711, 712.
 Wiener, H., Desamidasen 137; Serumglobuline 207; Leber 303; Nukleinsäure 400; Harnsäure 552, 554—557, 568; Oxalsäure 566.
 Wijs, A., 184.
 Wilder, R., 648.
 Wildt, E., 740.
 Wilhelm, 27.
 Willcock, Ed., 500, 759.
 Willdenow, C., 125.
 v. Willebrand, E. A., 673.
 Willheim, R., 81, 105, 207.
 Williams, D., 398.
 Williams, R. J., 765.
 Willstätter, R., Kataphorese 39; Enzyme 49, 51, 773, 776; Prolin 118; Lezithin 188; Zellulose 178; Glycerinphosphorsäure 191; Cholesterin 197; Blutfarbstoffe und Abbauprodukte 218, 227, 230, 237, 238; Chlorophyll 218, 236, 237; Porphyrine 231, 236, 237; Magenlipase 372, 776; Pankreasenzyme 372, 388, 391, 392, 395, 398, 776; Karotin, Dotterlutein, Xanthophyll 498; Oxydationsprozesse 703—705, 708.
 Wilson, W. D., Milchsäure im Harne 592; Bence-Jones' Eiweiß 627; Blutreaktion 682; Blutgase 687, 688.
 Wilson, R. A., 475—477.
 Wind, Franz, 704.
 Windaus, A., Methylimidazol 154; Cholesterin 192, 193, 196; Gallensäuren 334, 336, 340, 341.
 Windrath, H., 412.
 Winkler, 436.
 Winogradow, A. P., 329.
 Winter, J., 521.
 Winter, M. D., 648.
 Winter, O. B., 511.
 Winterberg, A., 534.
 Winternitz, H., 262, 352, 403, 437, 527.
 Winternitz, M. C., 288, 554.
 Winterstein, E., Aminosäuren 111, 117; Arginin 123; Lysin 125; Hexonbasen 126; Phosphatide 187; Phytin 452; Tunicin 664; Chitin 664.
 Winterstein, H., 460, 461, 484, 687, 708.
 Winther, L. B., 323.
 Wishart, G. M., 295, 450, 705.

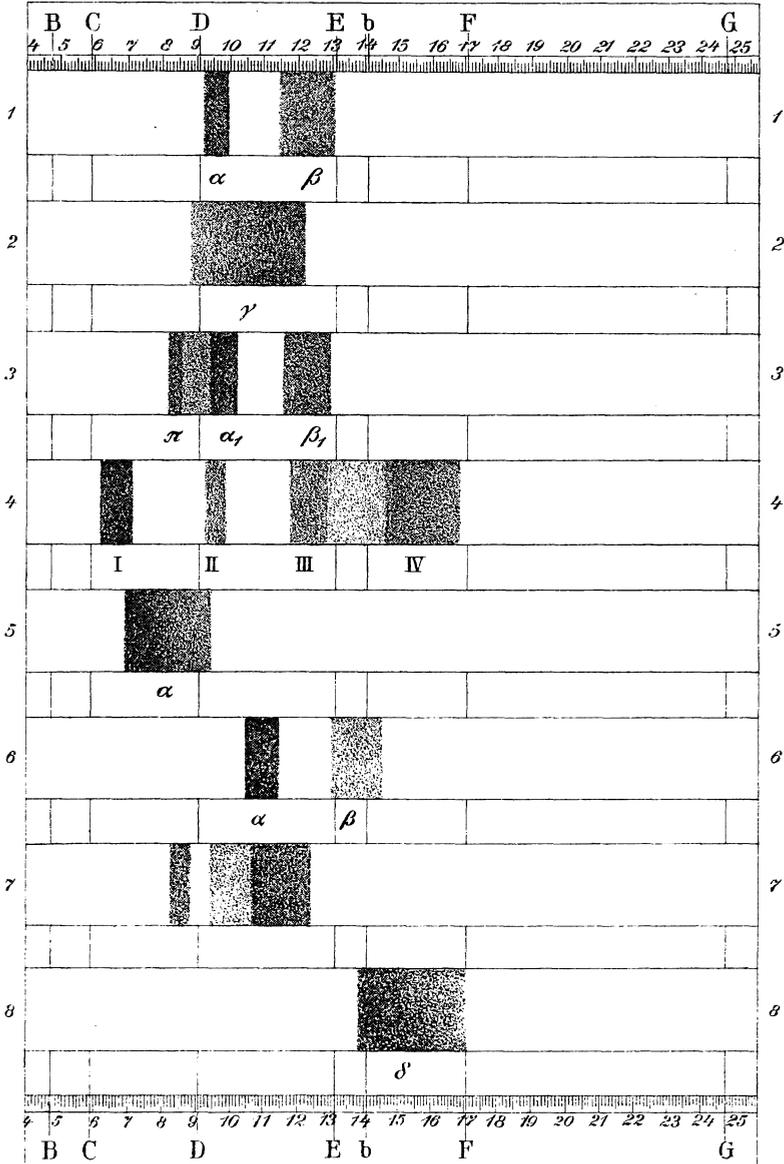
- Wishart, R. S., 452.
 Wislicenus, J., 467.
 Wittenberg, M., 324.
 Wittka, Fr., 107.
 Wittmaack, K., 523.
 Woeber, A., 98.
 Wöhler, Fr., 31, 537, 556, 619.
 Woelisch, E., 214, 255, 259.
 Wörner, E., 475, 479, 562.
 Wohl, A., 154.
 Wohlgemuth, J., Autolyse 35; Enzyme 41, 56; Oxyaminokorksäure 116; Oxydiaminosebazinsäure 126; Pentosen 156, 161, 162; Leber 200; Ferratin 304; Glykogen 311; Magensaft 373; Pankreassaft 390; Pankreaslab 397; Eidotterenzyme 496; Frauenmilch 522; gepaarte Glukuronsäuren 595.
 Wolf, C. G., 548, 654.
 Wolfenstein, R., 582.
 Wolff, E., 209.
 Wolff, H., 170, 281, 666.
 Wolff, J., 704.
 Wolff, L. W., 17.
 Wolffberg, S., 691, 693, 696.
 Wolfsohn, K., 177.
 Wolkow, M., 580, 581.
 Woll, F. W., 509.
 Wolley, V. J., 388.
 Wolter, O., 607.
 Woltering, H., 304.
 Woodland, 697.
 Woodman, H. E., 81, 206, 511.
 Wooldridge, L. C., 216, 244, 250, 252, 257.
 Worm-Müller, J., 269, 635, 641, 642.
 Worms, W., 501.
 Woronzow, W. N., 302.
 Wrede, F., 286, 490.
 Wright, A., 248, 253, 257.
 Wright, Fr., 648.
 Wróblewski, A., 82, 175, 366, 397, 522.
 Wu, H., 260, 267, 268, 562.
 Wulff, C., 144, 564.
 Wurm, W. A., 669.
 Wurtz, A., 271, 493.

 Yabusoe, M., 711.
 Yagi, S., 193.
 Yamada, M., 253.
 Yanagawa, H., 550.
 Yoshimura, K., 452.
 Young, P. A., 348.
 Young, R. A., 176, 310.
 Young, W. J., 40, 48, 156, 157, 667.
 Yvon, 595.

 Zachmeister, L., 178.
 Zachrisson, C. G., 34.

 Zängerle, M., 494.
 Zahor, H., 628.
 Zaitschek, A., 516, 520, 522.
 Zak, E., 252.
 Zaleski, J., Blut- und Blattfarbstoffe 218, 228—231, 233, 238; Leber und Säurebildung 541, 555.
 Zaleski, St., 304, 307, 405, 526.
 Zalesky, N., 431, 671.
 Zander, E., 664.
 Zanetti, C. U., 207, 209, 331, 501.
 Zangermeister, W., 506.
 Zaribnicky, Fr., 272.
 Zdarek, E., 666.
 v. Zebrowski, E., 357.
 Zeidlitz, P. V., 636.
 Zelinsky, N., 72.
 Zeller, A., 613.
 Zeller, H., 129.
 Zellony, G., 363.
 Zemplén, G., 178, 664.
 Zerner, E., 645.
 Zerweck, W., 234, 585.
 v. Zeynek, R., Dermoidzystenfett 184, 495, 669; Blutfarbstoffe 223, 224, 226, 227, 229, 240; Leber 308; Galle 350; Sarkomelanin 666; Chromoproteid 669.
 Zickgraf, G., 701.
 Ziegler, J., 26.
 Zilva, S. S., 765, 766.
 de Zilwa, L., 390.
 Zimmermann, M., 455.
 Zimmermann, R., 290, 572, 573.
 Zimnitzki, S., 403.
 Zink, J., 180, 436.
 Zinnoffsky, O., 218.
 Zobel, S., 454.
 Zoja, L., 90, 499, 592, 631.
 Zsigmondy, R., 15, 17—19.
 Zuelzer, G., 320, 673.
 v. Zumbusch, L., 347, 669.
 Zuntz, N., Blut 245, 246, 261, 262, 267; Glykogen 309; Phlorrhizindiabetes 315; Verdauung 395, 422; Eiweißassimilation 409; Muskelfett 457; Muskelstoffwechsel 461, 465, 468; Schweinemilch 520; Höhenklima 672; Blutgase 674, 676, 679, 685, 686; Alveolarluft 692; Gasdiffusion 694, 695; Respirationsapparat 699, 719; indirekte Kalorimetrie 724, 727; Stoffwechsel unter verschiedenen Bedingungen 735—737, 739, 745, 746, 748, 759.
 Zunz, E., Verdauungsprodukte 101, 104; Blutgerinnung 252; Thymus 292; Thyreoidea 293; Magenverdauung 376, 378; Trypsinogen und dessen Aktivierung 387, 388; Darmverdauung 400; Resorption 410, 414, 420; Muskeln 446.
 Zuwerkalow, D., 484.
 Zwaardemaker, H., 57.
 Zweifel, P., 358, 391, 593.

HAMMARSTEN, PHYSIOLOGISCHE CHEMIE



Erklärung der Spektraltafel.

- Fig. 1. Absorptionsspektrum einer Lösung von Oxyhämoglobin.
- | | | |
|------|---|--|
| „ 2. | „ | einer Lösung von Hämoglobin, durch Einwirkung einer ammoniakalischen Ferrotartratlösung auf eine Oxyhämoglobinlösung erhalten. |
| „ 3. | „ | einer schwach alkalischen Lösung von Methämoglobin. |
| „ 4. | „ | einer Lösung von Hämatin in oxalsäurehaltigem Äther. |
| „ 5. | „ | einer alkalischen Lösung von Hämatin. |
| „ 6. | „ | einer alkalischen Lösung von Hämochromogen, durch Einwirkung einer ammoniakalischen Ferrotartratlösung auf eine alkalische Hämatinlösung erhalten. |
| „ 7. | „ | einer sauren Lösung von Hämatoporphyrin. |
| „ 8. | „ | einer ammoniakalischen Lösung von Urobilin nach Zusatz von Chlorzinklösung. |
-

VERLAG VON J. F. BERGMANN IN MÜNCHEN

Chemie der Enzyme

von

Prof. Dr. Hans Euler
in Stockholm

I. Teil:

Allgemeine Chemie der Enzyme

Dritte, nach schwedischen Vorlesungen vollständig
umgearbeitete Auflage

Mit 50 Textabbildungen und 1 Tafel

1925. 25.50 Reichsmark, geb. 28.— Reichsmark

Aus den Besprechungen:

Die neue Auflage des Werkes zeigt so recht, welche großen Fortschritte in der Enzymchemie in den letzten Jahren erzielt worden sind. Es gelang dem Verfasser, die Enzymchemie in das Lehrgebäude der allgemeinen und physikalischen Chemie einzuordnen, wobei den Theorien die ihnen gebührende Rolle zugemessen wird. Nach einer Einleitung über die Darstellung, Reinigung und Aufbewahrung der Enzympräparate wird zunächst die Bedeutung der Enzyme als Elektrolyte und Kolloide, dann die chemische Kinetik der Enzymreaktionen, die Hemmungen und Aktivierungen dieser, der Einfluß der Temperatur und Strahlung, die Gleichgewichte und Endzustände bei solchen Reaktionen, die enzymatischen Synthesen, die Wärmetönung und Energiewandlung, die spezifischen Wirkungen der Enzyme und zuletzt die Enzyymbildung in der Lebezelle erläutert. Verfasser schöpft aus dem vollen, daher ist das Werk das beste Handbuch über das Thema; es ist ein Markstein.

„Zentralblatt für Bakteriologie.“

II. Teil:

Spezielle Chemie der Enzyme

1. Abschnitt

Die hydrolysierenden Enzyme der Ester, Kohlenhydrate und Glukoside

Mit 44 Textabbildungen. 1922. 12.— Reichsmark

Aus den Besprechungen:

... Das vorliegende sehr verdienstliche Werk ist ein Nachschlagebuch, das in meisterhafter Weise das im Titel bezeichnete Gebiet erschöpfend behandelt. Der Autor beabsichtigt, das Werk im Laufe der nächsten Jahre durch einen 3. Teil: „Über enzymatische Vorgänge im Organismus“ abschließen zu können. Für das ärztliche Publikum wird naturgemäß dieser letztere das größte Interesse bieten. Der Physiologe, Biochemiker und Experimentalpathologe wird das ganze schöne Werk kaum in seiner Bibliothek entbehren können.

„Wiener Medizinische Wochenschrift.“

II. Teil:

Spezielle Chemie der Enzyme

2. Abschnitt

Die hydrolysierenden Enzyme der Eiweißkörper und ihrer Spaltprodukte

Erscheint 1926

VERLAG VON J. F. BERGMANN IN MÜNCHEN

Insulin

Seine Darstellung, physiologische und pharmakologische Wirkung mit besonderer Berücksichtigung seiner Wertbestimmung (Eichung)

von

A. Grevenstuk

Assistent

und

Prof. Dr. E. Laqueur

Direktor des pharmako-therapeutischen Laboratoriums der Universität Amsterdam

Mit 3 Tabellen

1925

16.50 Reichsmark

„Die wöchentlich immer gewaltiger anwachsende Insulinliteratur zeitigt immer dringender das Bedürfnis nach einer Neuzusammenfassung der ganzen Materie. Eine solche liegt nun in ausgezeichneter Weise in dem Buche von Grevenstuk und Laqueur vor. Hier sind alle wichtigeren Insulinarbeiten zusammengetragen und zu einer eingehenden Darstellung verarbeitet. Am besten scheinen mir in der zusammenfassenden Darstellung, die gleichzeitig auch in den Ergebnissen der Physiologie von Asher und Spiro erschienen ist, die Abschnitte über die Bestimmung der Wirkungsstärke und Eigenschaft des Insulins und die Vorbereitungsmethoden gelungen, da hier aus jeder Zeile die außerordentlich große eigene Erfahrung der Autoren spricht. Für jeden, der sich heutzutage mit der Physiologie und Pharmakologie der Insulinwirkung beschäftigt, ist dies Werk unentbehrlich.“ Grafe in „Deutsche Medizin. Wochenschrift.“

Die Insulinbehandlung der Zuckerkrankheit

(Ein Wegweiser für die ärztliche Praxis)

von

Dr. med. E. Foerster

Bad Neuenahr

bisheriger privatärztlicher Mitarbeiter des Herrn Geh. Rat Minkowski-Breslau

1925. — Kartoniert 1.35 Reichsmark

„In leicht verständlicher Weise werden die über die Insulinbehandlung vorliegenden Tatsachen erörtert, wobei die Forderungen der Praxis zur Richtschnur genommen sind. Besprochen werden die Indikationen der Insulintherapie, ihre verhältnismäßig geringen Gefahren und Nebenwirkungen (z. B. Wasserretention, Kopfschmerzen, Nierenkoliken). Angaben über die Praxis der Insulinbehandlung: Dosierung, Diät, Kohlenhydratzufuhr, Verhalten beim Koma, beschließen das Büchlein, das in der Tat das für den Praktiker Wichtigste zusammenfaßt.“
Lepelne in „Deutsche Medizin. Wochenschrift.“

VERLAG VON J. F. BERGMANN IN MÜNCHEN

Die Vitamine

ihre Bedeutung für die Physiologie und Pathologie

von

Casimir Funk

Associate in Biological Chemistry, College of Physicians and Surgeons,
Columbia University, New York City

Vorstand der Biochemischen Abteilung, Staatl. Hygieneschule, Warschau

Dritte, gänzlich umgearbeitete Auflage. Mit 93 Abbildungen im Text

1924. 27.— Reichsmark / Gebunden 29.40 Reichsmark

Aus den Besprechungen der zweiten Auflage:

„... Das ungemein reiche Beobachtungsmaterial der vergangenen Zeit auf dem Gebiete der Vitaminforschung hat, von einem überschauenden Standpunkte aus kritisch gesichtet, eine meisterliche Darstellung erfahren. Das bewundernswerte Werk bedeutet nicht nur ein unentbehrliches Handbuch für alle, die sich mit Ernährungsproblemen, besonders des Menschen, beschäftigen; es wird auch, da es gleichsam als eine Biologie unter dem Gesichtspunkte der Vitaminglehre erscheint, für die verschiedensten Zweige der Naturwissenschaften ein wertvoller Ratgeber in biologischen Fragen sein.“

„Zentralblatt f. d. ges. Hygiene und ihre Grenzgebiete.“

Ergebnisse und Probleme der modernen Ernährungslehre

von

Dr. B. Sjollema

Professor an der tierärztlichen Hochschule Utrecht

1922. 8.— Reichsmark

Aus den Besprechungen:

„Die Ergebnisse der ‚modernen Ernährungslehre‘ werden in Form eines ausführlichen, gut geordneten Sammelreferates besprochen. Die Lehre von den Vitaminen erfährt eine klare, übersichtliche Beschreibung. Der Frage von der Ungleichwertigkeit der Eiweißstoffe sowie der vom Bedürfnis des tierischen Organismus an bestimmten anorganischen Stoffen widmet der Verfasser besondere Abschnitte. Die Eigenschaften einiger pflanzlicher sowie tierischer Produkte werden vom Standpunkte der modernen Ernährungslehre beleuchtet. Auch in bezug auf die ‚Ausfallkrankheiten‘ gestattet die Darstellung des Verfassers eine gute, völlig ausreichende Orientierung. Jedem, der sich in die Probleme der modernen Ernährungslehre vertiefen will, kann das Studium dieses Sammelreferates warm empfohlen werden.“

„Zentralblatt f. d. ges. Kinderheilkunde.“

VERLAG VON J. F. BERGMANN IN MÜNCHEN

Die pathologische Physiologie des Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen

von

Prof. Dr. E. Grafe

Direktor der medizinischen Universitäts-Poliklinik in Rostock

1923. 12.— Reichsmark

. . . Die Arbeit Grafes, der sich wie kaum ein anderer deutscher Forscher auf dem Gebiete des Stoffwechsels und Energieumsatzes Verdienste erworben hat, sollte in der Bibliothek keines Internisten fehlen. In klarer und anschaulicher Sprache gibt das Buch auf alle den Stoffwechselfathologen und Physiologen interessierende Fragen über den Kraftwechsel ausführliche Literaturangaben, in denen besonders auch die schwer zugängliche ausländische Literatur eingehende Berücksichtigung findet, was den Wert des Buches erhöht. Alle unsere heutigen Kenntnisse über den Kraft- und Stoffwechsel sind ausführlich besprochen, keine Frage ist unberücksichtigt geblieben. Nur ein Forscher, der wie Grafe selbst aus diesem Gebiete so Hervorragendes geleistet hat, ist imstande, ein solches „Standard-Work“, das uns bisher fehlte, zu schreiben. In einem kurzen Referat ist es unmöglich, auf die Fülle des Gebotenen einzugehen, und man wird nach der genußreichen Lektüre des Buches dieses aus der Hand legen in dem Bewußtsein, daß hier ein Dokument deutscher Forscherarbeit vorliegt.

Zeitschrift für die gesamte physikal. Therapie.

Neubauer-Hupperts Analyse des Harns

Zum Gebrauch für Mediziner, Chemiker und Pharmazeuten

Bearbeitet von

Prof. Ellinger, Frankfurt a. M., Dr. Falk, Wien,
Dr. Henderson, Boston u. a.

Zwei Bände. Mit Abbildungen und Tafeln

Elfte Auflage

1913. 42.— Reichsmark

Aus den Besprechungen:

Sechs Hofmeister-Schüler haben in einer elften, Franz Hofmeister gewidmeten Auflage des Neubauer-Huppertschen Lehrbuches den Stoff nach den neuesten Arbeiten und Forschungen ergänzt und sich damit das Verdienst erworben, dem Laboratoriumsarbeiter ein ihm unentbehrliches Buch in moderner, dem Stande der heutigen Wissenschaft überall gerecht werdender Fassung erhalten zu haben. Der Inhalt des Buches ist so reichhaltig, um auf Einzelheiten einzugehen, läßt aber nirgends Vollständigkeit und Übersichtlichkeit vermissen. Die Autoren dürfen ihr Werk der Öffentlichkeit übergeben in dem Bewußtsein, einem dringenden Bedürfnis entsprochen und Mustergültiges geleistet zu haben.

„Zentralblatt für innere Medizin.“