Einführung in die Chemische Physiologie

Professor Dr. Emil Lehnartz

Springer

Einführung in die Chemische Physiologie

Von

Professor Dr. Emil Lehnartz
Direktor des Physiologisch-Chemischen Instituts
der Universität Münster i. W.

Fünfte Auflage

Mit 87 Abbildungen

Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH
1942

Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung
in fremde Sprachen, vorbehalten.
Copyright 1937 and 1938 by Springer-Verlag Berlin Heidelberg
Ursprünglich erschienen bei Springer-Verlag OHG. in Berlin 1938
Softcover reprint of the hardcover 5th edition 1938

ISBN 978-3-662-27339-5 ISBN 978-3-662-28826-9 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-662-28826-9

Vorwort zur fünften Auflage.

Trotz weiterer Steigerung der Auflagenhöhe war auch die 4. Auflage wiederum nach Jahresfrist vergriffen. Die überaus freundliche Aufnahme, die diese „Einführung" im Kreise ihrer Benutzer, bei Studenten, Ärzten und Klinikern, aber auch bei Naturwissenschaftlern, gefunden hat, macht dem Verfasser, der sich eine solche Anerkennung stets neu zu erwerben hat, eine immer erneute Überarbeitung und Überprüfung zur Verpflichtung. So wurde das Buch auch bei dieser Gelegenheit in allen seinen Teilen einer eingehenden Durchsicht unterzogen und an zahlreichen Stellen größere oder kleinere sachliche oder formale Änderungen vorgenommen, um damit, soweit es bei den mannigfachen durch den Krieg bedingten Hemmnissen möglich war, den neu gewonnenen Erkenntnissen Rechnung zu tragen.

O.U., Januar 1942.

EMIL LEHNARTZ.

Aus den Vorworten der früheren Auflagen.

Der Anregung der Verlagsbuchhandlung, ein Lehrbuch der chemischen Physiologie zu verfassen, bin ich gerne nachgekommen, weil es mir reizvoll erschien, Tatsachenmaterial und theoretische Vorstellungen dieser Wissenschaft vor allem im Sinne einer allgemeinen biologischen Chemie zu ordnen und zusammenzufassen. Selbstverständlich war Voraussetzung dafür eine eingehende Abhandlung der deskriptiven Biochemie, also eine Beschreibung der chemischen Stoffe, die von biologischer Bedeutung sind. Aber eine solche „chemische Anatomie" ist Beginn, nicht Ziel der chemischen Physiologie. Dieses liegt vielmehr in der Erforschung der physiologischen Vorgänge, soweit sie chemischer Natur oder mit chemischen Methoden faßbar sind. Da die Zellen und Organe, der Schauplatz dieser Vorgänge, physikochemischen Gesetzmäßigkeiten unterworfen sind, mußten auch diese wenigstens in ihren Grundzügen behandelt werden. Zellen und Organe verfügen über besondere chemische Werkzeuge, die sie zu ihren biologischen Leistungen befähigen und die wir als die Wirkstoffe bezeichnen. Auf eine eingehende Darstellung gerade dieser Stoffe und ihrer Wirkungen wurde besonderer Wert gelegt, da uns ihre Funktion am ehesten einen Einblick in die Werkstatt des Lebens gestattet. Schließlich war zu zeigen, in welcher Weise der Organismus und seine Organe die Körperbausteine umformen, um die in ihnen gebundene Energie in Freiheit zu setzen und nutzbar zu machen; es ist daher in einem besonderen Abschnitt der intermediäre Stoffwechsel und der Stoffwechsel einiger Organe abgehandelt.

Der Betonung der allgemeinen Gesichtspunkte der chemischen Physiologie und dem Charakter dieses Buches als einer Einführung entsprechend ist im allgemeinen auf eine lückenlose Wiedergabe des Tatsachenmaterials nicht der Hauptwert gelegt worden, sondern auf die Herausarbeitung allgemeiner Zusammenhänge und Verknüpfungen. Daraus ergibt sich, daß einige Fragen und Vorgänge ausführlicher dargestellt werden mußten

als andere. Es ergibt sich daraus auch, daß vielfach eine eingehendere Darstellung von theoretischen Vorstellungen nicht zu umgehen war, weil die chemische Physiologie ihre Erkenntnisse sehr häufig nicht aus der direkten Beobachtung eines Lebensvorganges gewinnen kann, sondern sie durch Auswertung chemischer Analysen erschließen muß.

Die Grundlage dieses Buches ist derjenige Teil der Physiologie, den ich in Göttingen in den chemisch-physiologischen Vorlesungen gelehrt habe. Wenn diese Darstellung vielfach als eine Ergänzung zu HERMANN REINS „Einführung in die Physiologie des Menschen" aufgefaßt worden ist, so ist das eine notwendige Folge der gemeinsamen Lehrtätigkeit. Trotzdem sind viele Fragen hier wie dort erörtert. Das ist ebenso notwendig und unvermeidlich wie es erwünscht ist. Denn wenn auch die physiologische Forschung verschiedene Wege gehen muß, so hat sie doch immer nur ein und das gleiche Ziel: die Erkenntnis der Lebensvorgänge.

Die Auffassung von der chemischen Physiologie als eines Teiles der Physiologie und nicht der Chemie bringt es mit sich, daß an vielen Stellen dieses Buches Überschneidungen mit entsprechenden Abschnitten physiologischer Lehrbücher bestehen. Darin ist kein Nachteil zu erblicken, da meist, entsprechend dem verschiedenen Ausgangspunkt der gleiche Vorgang oder das gleiche Geschehen in verschiedener Beleuchtung erscheinen wird. Immerhin zeigt gerade diese Tatsache, daß Physiologie und chemische Physiologie eng miteinander verbunden sind und daß die von Lehre und Forschung gesetzte Trennung im wesentlichen eine Frage der Methodik ist.

Es mag als fraglich erscheinen, ob in einem vornehmlich für den Studenten bestimmten Buche eine so eingehende Behandlung schwebender Fragen notwendig oder auch nur wünschenswert ist, wie sie gerade in den Kapiteln erfolgt, die sich mit dem intermediären Stoffwechsel befassen. Gewiß begnügt sich mancher Student damit, von seinen Büchern und Vorlesungen lediglich die Wiedergabe und Darbietung eines examensfertigen Wissens zu verlangen. Leider führt diese Einstellung, wie jeder Prüfer immer wieder erfahren kann, dazu, daß allzu häufig Einzeltatsachen ohne innere Verknüpfung aufgenommen werden und daß so ein Verständnis für die wesentlicheren inneren Zusammenhänge nicht erreicht wird. Durchaus strittige Dinge erscheinen so als allzu gesichert, weil Unfertiges und Schwierigkeiten verschwiegen wurden oder als unerheblich angesehen werden. Und doch läßt sich allein an dem Werdenden erkennen, daß jedes Wissen nur im Rahmen eines großen Zusammenhanges Bestand hat, daß es immer nur ein Werdendes und nichts Fertiges gibt. Zu diesem Werdenden muß und soll auch der Student Zugang haben, weil ihm nur so das Gewordene klar und der weitere Gang der Entwicklung verständlich werden kann und weil er nur so — vielleicht erst später als Arzt — einsieht und erkennt, daß auch die praktische Medizin nur auf dem Boden der Grundlagenforschung gedeihen kann.

Als wesentlichste Änderung gegenüber den vorigen brachte die dritte Auflage eine kurze Darstellung der Grundlagen des Stoffwechsels, da ich mich den vielfachen Anregungen zu einer Vervollständigung nach dieser Richtung nicht mehr länger verschließen konnte. Umfangreichere Veränderungen waren in den Kapiteln „Biologische Oxydation" sowie „Intermediärer Kohlehydrat- und Eiweißstoffwechsel" erforderlich[1].

EMIL LEHNARTZ.

[1] 1. Aufl. März 1937; 2. Aufl. Mai 1938; 3. Aufl. November 1939; 4. Aufl. September 1940.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

I. Die chemischen Bausteine des Körpers 1

A. Kohlehydrate 1

a) Chemische Natur und Einteilung der Kohlehydrate 1

b) Chemische Eigenschaften der Kohlehydrate 6

1. Oxydierbarkeit 6
2. Reduzierbarkeit 7
3. Cyanhydrinsynthese 7
4. Oximbildung 7
5. Einwirkung von Säuren 8
6. Einwirkung von Alkalien 8
7. Osazonbildung 9
8. Glucosidformeln der Zucker 11

c) Monosaccharide 14

1. Biose 14
2. Triosen 14
3. Tetrosen 14
4. Pentosen 14
5. Hexosen 15
6. Aminozucker 19
7. Phosphorsäureester der Zucker 20
8. Cyklosen 21

d) Oligosaccharide 21

1. Disaccharide 23
2. Trisaccharide und Tetrasaccharide 25

e) Polysaccharide 25

1. Struktur der Polysaccharide 25
2. Stärke (Amylum) 30
3. Glykogen 32
4. Cellulose 32
5. Sonstige Polysaccharide 32

B. Fette, Wachse, Phosphatide und Cerebroside 33

a) Fette 34

b) Wachse 38

c) Phosphatide 39

1. Monoaminophosphatide 39
   α) Esterphosphatide 39
   β) Acetalphosphatide 42
2. Phosphatidsäuren 42
3. Diaminophosphatide (Sphingomyeline) 42

d) Cerebroside 43

C. Sterine und Gallensäuren 45

a) Sterine 45

b) Gallensäuren 50

D. Carotinoide 52

E. Eiweißkörper 56

a) Aminosäuren 58

1. Ampholytnatur und Salzbildung 58
2. Bestimmung der Säure- oder Aminogruppen 59
3. Reaktionen der Aminogruppe 59
4. Reaktionen der Säuregruppe 62
5. Einteilung der Aminosäuren 63
6. Die einzelnen Aminosäuren 63
   α) Monoamino-monocarbonsäuren 63
   β) Diamino-monocarbonsäuren 66
   γ) Monoamino-dicarbonsäuren 67
   δ) Cyclische Aminosäuren 68

Seite

7. Biologische Bedeutung einzelner Aminosäuren 69
b) Peptide 70
c) Eiweißkörper 74
1. Konstitution und Struktur der Eiweißkörper 74
2. Eigenschaften und Reaktionen der Eiweißkörper 77
d) Die einzelnen Eiweißkörper 80
1. Proteine 81
α) Protamine 81
β) Histone 82
γ) Gliadine 82
δ) Gluteline 82
ε) Globuline 82
ζ) Albumine 83
η) Gerüsteiweiße 83
2. Proteide 84
α) Nucleoproteide 84
β) Phosphoproteide 84
γ) Glycoproteide 85
δ) Chromoproteide 86

F. Nucleinstoffe 86

a) Bausteine der prosthetischen Gruppe 88
1. Das Kohlehydrat 88
2. Die Basen 88
b) Nucleoside 90
c) Mononucleotide 91
d) Polynucleotide 92

G. Pyrrolfarbstoffe 94

a) Hämoglobin 94
b) Andere Porphyrine 99
c) Gallenfarbstoff 101
d) Zellhämine 105
e) Chlorophyll 107

H. Anorganische Stoffe 109

II. Die physiko-chemischen Grundlagen der Organtätigkeit 118

A. Diffusion und Osmose 118

B. Elektrolytische Dissoziation 124

a) Das Massenwirkungsgesetz 126
b) Dissoziation der Säuren und Basen 128
c) Dissoziation des Wassers 129

C. Wasserstoffionenkonzentration 129
Hydrolytische Dissoziation 132

D. Pufferung 134

E. Ampholyte 137

F. Grenzflächenerscheinungen 143

G. Kolloide und kolloidaler Zustand 149

H. Die biologische Permeabilität 161

III. Die Wirkstoffe des Körpers 164

Vorbemerkungen 164

A. Vitamine 166

a) Allgemeines 166
b) Vitamin A (antixerophthalmisches Vitamin; Axerophthol) 168
c) Gruppe der B-Vitamine 171
1. Antineuritisches Vitamin B_1 (Aneurin; Thiamin) 172
2. Vitamin B_2-Komplex 176
α) Wachstumsfaktor (Vitamin B_2 im engeren Sinne, Lactoflavin) . . 176
β) Pellagraschutzstoffe 179
γ) Antianämisches Vitamin 180

Seite
d) Vitamin C (antiskorbutisches Vitamin; l-Ascorbinsäure) 181
e) Vitamin D (antirachitisches Vitamin; Calciferol) 185
f) Vitamin E (Antisterilitätsvitamin; Tocopherol) 191
g) Vitamin H (Hautvitamin) 192
h) Vitamin K (antihämorrhagisches Vitamin; Phyllochinon) 193
B. Hormone 194
a) Allgemeines 194
b) Nebennieren 196
1. Nebennierenrinde 197
2. Nebennierenmark 201
c) Bauchspeicheldrüse 205
d) Schilddrüse 209
e) Epithelkörperchen 212
f) Thymus 214
g) Keimdrüsen 215
1. Männliche Sexualhormone 216
2. Weibliche Sexualhormone 219
α) Follikelhormone 222
β) Corpus-luteum-Hormon (Progesteron) 223
γ) Die Wirkung der weiblichen Sexualhormone 224
3. Beziehungen zwischen den einzelnen Sexualhormonen 226
h) Hypophyse 228
1. Vorderlappen 231
α) Wachstumshormon 231
β) Gonadotropes Hormon 231
γ) Thyreotropes Hormon 233
δ) Corticotropes Hormon 234
ε) Lactotropes Hormon 235
ζ) Stoffwechselhormone und kontrainsulinäres Prinzip 235
2. Mittellappen 237
3. Hinterlappen 237
i) Darmschleimhaut 239
k) Gewebshormone 240
C. Fermente und ihre Wirkungen 243
a) Allgemeine Einleitung 243
1. Vorkommen und Bildung 245
2. Chemische Natur 245
3. Einteilung der Fermente 247
4. Fermentative Synthesen 250
5. Wirkungsbedingungen der Fermente 251
6. Mechanismus der Fermentwirkung 254
7. Reinigung und Isolierung der Fermente 257
b) Hydrolasen 259
1. Esterasen 259
α) Esterasen und Lipasen 260
β) Phosphatasen 262
γ) Sulfatasen 264
2. Carbohydrasen 264
α) Polyasen 265
β) Hexosidasen 266
3. Amidasen 268
α) Urease 268
β) Arginase 268
γ) Asparaginase und Histidase 269
δ) Hippurase (Histocym) 270
ε) Purindesaminasen 270
4. Proteasen 271
α) Pepsin 275
β) Labferment (Chymosin) 275
γ) Kathepsin 276
δ) Proteasen des Pankreas und des Darmes 276
ε) Dehydropeptidase 278

Seite
c) Desmolasen und biologische Oxydation 279
1. Mechanismus der chemischen Oxydation 279
2. Mechanismus der biologischen Oxydation 281
α) Die Wielandsche Theorie der Dehydrierung 282
β) Das Warburgsche Atmungsferment und die Cytochrome 284
γ) Wasserstoffübertragende Fermente oder Dehydrasen 288
δ) Gelbe Oxydationsfermente 290
ε) Die Verknüpfung der verschiedenen Fermentwirkungen 292
ζ) Die Bedeutung der C_4-Dicarbonsäuren bei der Gewebsatmung . . . 294
η) Andere Desmolasen 296
ϑ) Oxydasen 298
ι) Peroxydase und Katalase 299

IV. Der Stoffwechsel 301
A. Verdauung und Resorption 301
a) Vorbemerkungen 301
b) Der Speichel 303
c) Der Magensaft 306
d) Die Verdauung im Darm 312
1. Der Darmsaft 312
2. Der Pankreassaft 313
3. Die Galle 315
4. Der Dickdarm 317
e) Die Resorption 319
B. Die Grundlagen des Stoffwechsels 322
a) Der Grundumsatz 322
b) Der Gesamtumsatz 326
1. Abhängigkeit von der Arbeitsgröße 326
2. Abhängigkeit von der Temperatur 327
c) Die Deckung des Energiebedarfs 328
1. Das Gesetz der Isodynamie 328
2. Die spezifisch-dynamische Wirkung 329
3. Der Eiweißumsatz 329
α) Eiweißminimum und N-Gleichgewicht 329
β) Die biologische Wertigkeit der Eiweißkörper 331
d) Die Grundlagen des intermediären Stoffwechsels 332
C. Der Stoffwechsel der Kohlehydrate 334
a) Umsatz der Kohlehydrate 334
b) Zwischenstoffwechsel 335
1. Der anaerobe Abbau der Kohlehydrate im Muskel (Glykolyse) 338
2. Der anaerobe Abbau der Kohlehydrate in der Hefe (alkoholische Gärung) 345
3. Der aerobe Abbau der Kohlehydrate. (Die Endoxydation.) 347
α) Die Bedeutung der Citronensäure 348
β) Das Schicksal des Acetaldehyds 349
Aldolkondensation 350
Cannizzarosche Umlagerung 350
Oxydation zu Essigsäure und weiterer Abbau der Essigsäure . . . 350
D. Der Stoffwechsel der Fette 351
a) Der Umsatz der Fette 351
b) Zwischenstoffwechsel 354
E. Der Stoffwechsel der Eiweißkörper 359
a) Der Umsatz der Eiweißkörper 359
b) Zwischenstoffwechsel 359
1. Eiweißumbau 359
2. Die Synthese von Aminosäuren 360
3. Eiweißabbau 364
α) Der Abbau der unnatürlichen d-Aminosäuren 364
β) Die Harnstoffbildung 367
γ) Der Abbau der natürlichen l-Aminosäuren 369
δ) Besondere Abbauwege einiger Aminosäuren 371
ε) Der Abbau der cyclischen Aminosäuren 372
ζ) Der Abbau der schwefelhaltigen Aminosäuren 375
η) Der Abbau des Arginins 376
ϑ) Harnsäurebildung aus Aminosäuren 377

Seite

F. Der Stoffwechsel der Nucleinsubstanzen 378

G. Die Leber 382

a) Allgemeines 382
b) Die Leber im Kohlehydratstoffwechsel 384
c) Die Leber im Fettstoffwechsel 386
d) Die Leber im Eiweißstoffwechsel 388
e) Die Leber im Nucleinstoffwechsel 389

H. Blut und Lymphe 390

a) Das Gesamtblut 390
b) Die Blutgerinnung 392
c) Blutplasma und Blutserum 395
1. Allgemeine Eigenschaften und anorganische Bestandteile 395
2. Organische Bestandteile 396
α) Eiweißkörper 396
β) Der Reststickstoff 397
γ) Fette, Lipoide und Farbstoffe 397
δ) Der Blutzucker 398
3. Fermente und Abwehrreaktionen 399
d) Die Lymphe 401
e) Die Blutzellen 402
1. Leukocyten und Thrombocyten 402
2. Erythrocyten 403
f) Das Blut als physiko-chemisches System 407

J. Die Muskulatur 413

a) Die chemischen Baustoffe des Muskels 414
1. Anorganische Bestandteile des Muskels 414
2. Die Eiweißkörper des Muskels 415
3. Stickstoffhaltige Extraktivstoffe 417
4. Fette und Lipoide 418
5. Kohlehydrate, ihre Abbauprodukte und andere N-freie Substanzen . . 418
6. Die phosphorhaltigen Bausteine der Muskulatur 420
b) Die Verknüpfung der chemischen Vorgänge bei der Muskelkontraktion . 422
c) Kolloidchemische Vorgänge bei der Muskelkontraktion 428

K. Der Harn 430

a) Vorbemerkungen 430
b) Allgemeine Eigenschaften und Zusammensetzung des Harns 432
c) Anorganische Bestandteile 434
d) Organische Bestandteile 436
1. Stickstoffhaltige Harnbestandteile 436
2. Stickstofffreie Harnbestandteile 441
Der Traubenzucker 442
3. Harnfarbstoffe 443
4. Harnsedimente und -konkremente 444

L. Die Ausscheidungsfunktion der Haut und die Milch 445

a) Die physiologischen Aufgaben der Haut 445
b) Der Hauttalg 447
c) Der Schweiß 447
d) Die Milch 449
1. Eigenschaften und Zusammensetzung der Milch 449
α) Anorganische Bestandteile 450
β) Kohlehydrate 451
γ) Das Milchfett 452
δ) Die Eiweißkörper 452
ε) Vitamine und Fermente 453
2. Das Colostrum 454

Sachverzeichnis 455

I. Die chemischen Bausteine des Körpers.

A. Kohlehydrate.

Die Gruppe der Kohlehydrate umfaßt eine große Zahl von Stoffen, die sowohl im tierischen wie im pflanzlichen Organismus in erheblicher Menge vorkommen und sehr verschiedene Funktionen zu erfüllen haben. Wie alle organischen Bausteine der lebendigen Substanz werden die Kohlehydrate im pflanzlichen Organismus unter Ausnutzung der Energie des Sonnenlichtes aufgebaut. Die Synthese der Kohlehydrate in der Pflanze ist die Voraussetzung für den Aufbau aller anderen Naturstoffe. Der nicht zu derartigen Synthesen verbrauchte Teil der Kohlehydrate dient zu einem Teil in Form der Cellulose dem pflanzlichen Organismus als Gerüstsubstanz. Der Rest wird als Energiespeicher in besonderen Teilen der Pflanze, meist den Wurzeln oder Knollen, aber auch in den Samen abgelagert. Derartige Energiespeicher sind z. B. die Stärke und einige analog gebaute Stoffe. In wieder anderer Form finden wir Kohlehydrate als einfache Zucker in den Blüten, Früchten und auch in anderen Pflanzenteilen. Ein Teil der pflanzlichen Kohlehydrate ist für die Ernährung der Menschen und der Tiere als Energiequelle von wesentlichster Bedeutung.

Dem tierischen Körper steht Kohlehydrat als besonders leicht angreifbare und verfügungsbereite Energiequelle in Form des Glykogens zur Verfügung. Ein einfacher Zucker, der Traubenzucker, der in geringer aber ziemlich konstanter Konzentration im Blute, jedoch auch in allen Organen angetroffen wird, darf als Transportform der Kohlehydrate im tierischen Organismus angesehen werden.

a) Chemische Natur und Einteilung der Kohlehydrate.

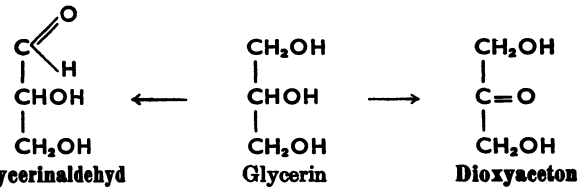
Die Kohlehydrate sind aufgebaut aus Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff; dabei kommen die beiden letzten Elemente im gleichen Verhältnis wie im Wasser, also 2 H auf ein O, in ihnen vor, und zwar wie die allgemeine Formulierung $C_n(H_2O)_n$ zum Ausdruck bringt, auf jedes Kohlenstoffatom einmal. Wegen dieser elementaren Zusammensetzung ist früher die Bezeichnung Kohlehydrate geprägt worden. Aber diese Formel sagt erstens nichts darüber aus, welche chemischen Eigenschaften die Kohlehydrate haben und zweitens läßt sie nicht erkennen, daß es sehr viele Stoffe mit der gleichen Zusammensetzung gibt, die gänzlich andere Eigenschaften aufweisen als die Kohlehydrate; wie etwa die Essigsäure $CH_3 \cdot COOH = C_2H_4O_2$ oder die Milchsäure $CH_3 \cdot CHOH \cdot COOH = C_3H_6O_3$. Ferner sind eine Reihe von Stoffen bekannt, die nach ihrem chemischen Verhalten unzweifelhaft als Kohlehydrate anzusprechen sind, aber der obigen Formulierung nicht entsprechen.

Eine einfache und erschöpfende Definition der Kohlehydrate ist nur schwer zu geben. Am besten bezeichnet man sie als *primäre Oxydationsprodukte*, also als *Aldehyde oder Ketone mehrwertiger Alkohole.*

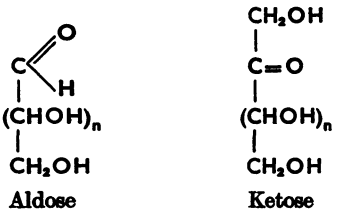
Diese Definition läßt die Zahl der Möglichkeiten als fast unbegrenzt erscheinen und tatsächlich sind in der Natur zahlreiche Vertreter dieser Stoffgruppe aufgefunden und mehr noch im Laboratorium synthetisch hergestellt worden.

Schon vom zweiwertigen Alkohol Glykol läßt sich ein Kohlehydrat ableiten, der *Glykolaldehyd* oder die *Glykolose:*

Vom dreiwertigen Alkohol Glycerin leiten sich zwei verschiedene Kohlehydrate her. Je nachdem, ob man die primäre oder die sekundäre Alkoholgruppe oxydiert, erhält man einen Aldehyd oder ein Keton:



Kohlehydrate mit einer *Aldehydgruppe* werden als **Aldosen**, solche mit einer *Ketogruppe* als **Ketosen** bezeichnet. Die allgemeine Formulierung der Aldosen und Ketosen läßt sich in folgender Weise vornehmen:



Glykolose hat zwei O-Atome, sie ist eine *Biose*, Glycerinaldehyd und Dioxyaceton haben drei O-Atome, sie sind *Triosen*. Entsprechend entstehen aus den vierwertigen Alkoholen, den Erythriten, die *Tetrosen* Erythrose und Threose, aus den fünfwertigen Pentiten die *Pentosen*, z. B. Arabinose, Xylose und Ribose. Von den sechswertigen Alkoholen, den Hexiten, werden die *Hexosen* hergeleitet. Unter ihnen sind besonders wichtig die Aldosen Glucose, Mannose und Galactose und die Ketose Fructose. Außer den genannten Gruppen sind aber auch noch Kohlehydrate mit einer größeren Anzahl von C-Atomen bekannt, doch kommt ihnen gar keine oder keine wesentliche biologische Bedeutung zu.

Es sei nochmals betont, daß für die Einordnung der Kohlehydrate nicht die Zahl der C-Atome maßgebend ist, sondern die der O-Atome. So leiten sich von Pentosen (aber auch von anderen Zuckern) Kohlehydrate ab, die ein C-Atom mehr besitzen, weil ein Wasserstoff der primären Alkoholgruppe durch eine Methylgruppe ersetzt ist. Man bezeichnet sie nicht als Hexosen, sondern nach ihrer Ableitung als *Methylpentosen*

Alle bisher erwähnten Kohlehydrate sind durch Behandlung mit Säuren nicht in einfachere, gleichartig gebaute Körper überzuführen, sie heißen deshalb **Monosaccharide** oder einfache Zucker. Daneben gibt es aber weitere Kohlehydrate, die bei dieser Behandlung in mehrere Moleküle eines oder verschiedener Monosaccharide zerfallen. Entstehen dabei aus einem Molekül nur wenige, etwa zwei, drei oder vier Monosaccharide, so hat man es mit Di-, Tri- oder Tetrasacchariden zu tun, die man auch zu der gemeinsamen Gruppe der **Oligosaccharide** zusammenfaßt. Entsteht beim Zerfall eines größeren Moleküls eine wesentlich größere Zahl von Monosaccharidmolekülen, ohne daß man über diese Zahl genaue Angaben machen könnte, so spricht man von **Polysacchariden.**

Schon aus den bisher mitgeteilten Tatsachen läßt sich schließen, daß die Zahl der möglichen Kohlehydrate eine große sein muß. Aber die Fülle der Möglichkeiten ist mit ihnen noch längst nicht erschöpft. Eine

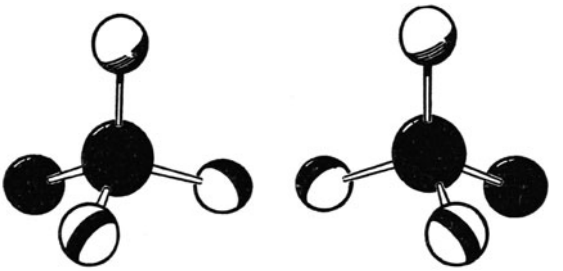


Abb. 1. Modell des asymmetrischen Kohlenstoffatoms und Spiegelbildisomerie.

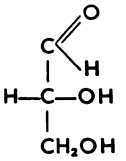
weitere Steigerung ergibt sich durch die in den Zuckermolekülen enthaltenen asymmetrischen Kohlenstoffatome. Als asymmetrisch bezeichnet man ein C-Atom, wenn es an seinen vier Valenzen mit vier verschiedenen Substituenten abgesättigt ist. Nach VAN'T HOFF und LE BEL kann man sich die Verhältnisse am besten verdeutlichen, wenn man annimmt, daß von der Mitte eines Tetraeders, dem Sitz des C-Atoms, die vier Valenzen in Richtung auf die vier Ecken des Tetraeders ziehen (s. Abb. 1). Die meisten Substanzen mit asymmetrischen C-Atomen sind optisch aktiv, d. h. sie drehen die Ebene des polarisierten Lichtes. Bei ein oder mehreren asymmetrischen C-Atomen lassen sich stets aus einer gemeinsamen Grundformel mehrere Substanzen herleiten, die die gleiche Bruttozusammensetzung haben, die auch nach dem gleichen Bauprinzip aufgebaut sind, sich aber durch die Gruppierung an den asymmetrischen C-Atomen, also durch die sterische Anordnung voneinander unterscheiden: alle solche Stoffe sind *stereoisomer*. Eine besondere Art der Stereoisomerie ist diejenige, bei der zwei Stoffe so aufgebaut sind, daß der eine das Spiegelbild des anderen ist. Auch die Modelle solcher Stoffe und die Formeln, die Projektionsbilder dieser Modelle auf die Schreibebene, verhalten sich natürlich wie Bild und Spiegelbild. Diesen besonderen Fall von Stereoisomerie bezeichnet man als *Spiegelbildisomerie.*

Die Drehungsänderung der Ebene des polarisierten Lichtes durch äquimolekulare Mengen von spiegelbildisomeren Stoffen ist gleich groß aber von entgegengesetzter Richtung; wenn der eine Stoff nach rechts dreht, hat der andere Linksdrehung. Die Rechtsdrehung hat man früher durch d- (dextrogyr), die Linksdrehung durch l- (laevogyr) bezeichnet. Heute dient die Bezeichnung d- oder l- aber nicht mehr zur Angabe der

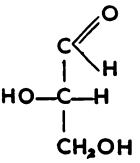
Drehungsrichtung, sondern zur Kennzeichnung struktureller Verwandtschaften, während man die Drehung durch (+) für Rechtsdrehung und (—) für Linksdrehung angibt.

Wenn d- und l-Form eines Stoffes in gleicher Menge nebeneinander vorhanden sind, so heben sich die gleichen, aber entgegengesetzten Drehungen auf: die dl- oder r-Form eines optisch aktiven Stoffes, der *Racemkörper*, ist optisch inaktiv.

Die niedrigsten Kohlehydrate mit asymmetrischem C-Atom finden wir bei den Triosen in den beiden optischen Antipoden des Glycerinaldehyds:

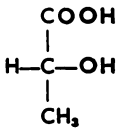


d-Glycerinaldehyd

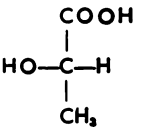


l-Glycerinaldehyd

Die beiden Glycerinaldehyde dienen auch als Grun
ordnung der höheren Kohlehydrate zur d- oder l-Rei
*die an dem der primären Alkoholgruppe benachbarten C
sterische Anordnung haben wie der d-Glycerinaldehyd, zähl
die in ihrer Anordnung dem l-Glycerinaldehyd entsprech*
auch dann, wenn ihre optische Drehung nicht derje
körper entspricht. Die formelmäßigen Zusammenhäng
Glycerinaldehyden sind auch maßgebend für die Zuordn
zur d- oder l-Reihe. Als Beispiel seien wegen ihrer beson
Bedeutung lediglich die beiden Milchsäuren angeführt
stitution der Aminosäuren S. 58).



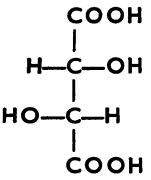
d-(—)-Milchsäure



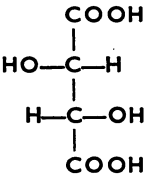
l-(+)-Milchsäure

Wenn man die beiden optischen Antipoden eines racemischen Gemisches wieder voneinander trennt, was z. B. durch verschieden leichte Krystallisation mancher Salze gelingt, so hat jede der beiden Komponenten für sich die ihr auch ursprünglich zukommende charakteristische Drehung. Dies ist gänzlich anders bei Stoffen, die ebenfalls trotz des Vorhandenseins von asymmetrischen Kohlenstoffatomen optisch inaktiv sind. Neben den beiden spiegelbildisomeren d- und l-Weinsäuren und dem inaktiven Gemisch beider, der r-Weinsäure, gibt es eine Mesoweinsäure, die auch zwei asymmetrische C-Atome hat, trotzdem aber die Ebene des polarisierten Lichtes nicht dreht, weil bei ihr der Ausgleich gleich großer, aber verschieden gerichteter Drehungen im Inneren des Moleküls selber durch seinen besonderen Aufbau zustande kommt: die untere Hälfte des Moleküls ist das Spiegelbild der oberen. Es liegt eine *innere Kompen-*

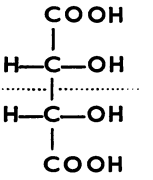
sation vor. Solche Stoffe lassen sich natürlich nicht in optisch aktive Komponenten zerlegen.



d-Weinsäure

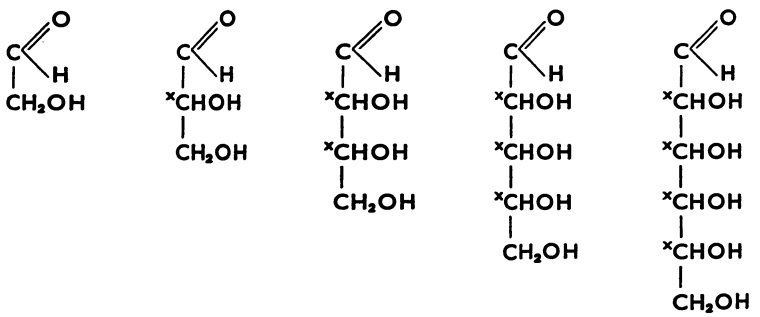


l-Weinsäure



Mesoweinsäure

Wie die untenstehenden Formeln der Aldosen erkennen lassen, enthält die Triose ein, die Tetrose zwei, die Pentose drei und die Hexose vier asymmetrische C-Atome, die entsprechenden Ketosen jeweils eins weniger.



Ist n die Zahl der asymmetrischen C-Atome, so beträgt die Zahl der möglichen verschiedenen stereoisomeren Verbindungen 2^n; es muß also unter den Aldosen 16 verschiedene Hexosen geben, dazu kommt noch die Hälfte, also 8 verschiedene racemische Gemische der optischen Antipoden.

Für die Natur eines optisch aktiven Körpers ist nicht nur die Richtung der Drehung des polarisierten Lichtes, sondern mehr noch das Ausmaß der Drehungsänderung kennzeichnend. Um die optische Aktivität verschiedener Stoffe miteinander vergleichen zu können, hat man den Begriff der *„Spezifischen Drehung"* geprägt. Man definiert sie als die Drehungsänderung in Graden, die beim Durchgang des polarisierten Lichtes durch eine 1 Dezimeter dicke Schicht einer Lösung herbeigeführt würde, wenn diese in 1 ccm 1 g der optisch aktiven Substanz enthielte.

Die spezifische Drehung ist in den seltensten Fällen der direkten Bestimmung zugänglich, man muß sie vielmehr aus Beobachtungen errechnen, die an verdünnteren Lösungen und oft auch bei abweichender Schichtdicke gemacht worden sind. Die Drehungsänderung hängt fernerhin von der Temperatur und der Wellenlänge des Lichtes ab. Meist wählt man eine Temperatur von 20° und gelbes Natriumlicht (FRAUNHOFERsche Linie D des Spektrums). Dann wird die spezifische Drehung als $[\alpha]_D^{20}$ bezeichnet. Aus der beobachteten Ablenkung und der bekannten Konzentration ergibt sich

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot c},$$

wobei α = beobachteter Drehung,

l = Dicke der Schicht in dcm,

c = Konzentration der Lösung (g Substanz in 100 ccm Lösung).

Ist die spezifische Drehung einer Substanz bekannt, so läßt sich aus der Drehung der Lösung dieser Substanz ihre Konzentration berechnen:

$$c = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot [\alpha]_D^{20}}.$$

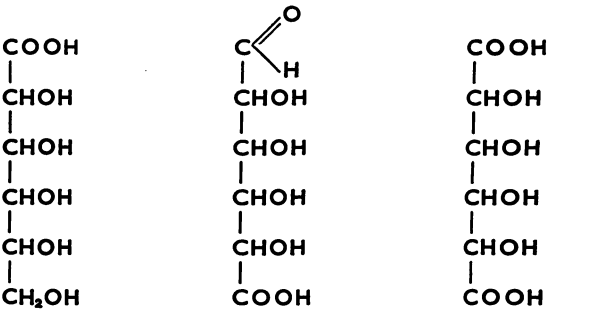
Von dieser Möglichkeit zur quantitativen Bestimmung von Stoffen mit bekannter spezifischer Drehung macht man sehr häufig Gebrauch.

b) Chemische Eigenschaften der Kohlehydrate.

Die wichtigsten chemischen Eigenschaften der einfachen Kohlehydrate ergeben sich aus dem Besitz der Carbonylgruppe bzw. aus der Alkoholnatur der Zucker.

1. Oxydierbarkeit.

Durch milde Oxydation lassen sich sowohl die Aldehydgruppe als auch die endständige Alkoholgruppe eines Kohlehydrats zu Säuregruppen oxydieren: es entstehen die ein- und die zweibasischen Alkoholsäuren. Für einen 6-Kohlenstoffzucker gibt es also die folgenden Möglichkeiten:



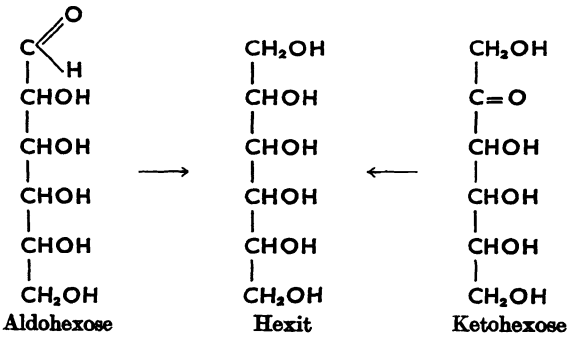
Hexonsäure Hexuronsäure Dicarbonsäure

Bei Anwendung stärkerer Oxydationsmittel kommt es unter Zerfall der Kohlenstoffkette zur Bildung zahlreicher verschiedener Oxydationsprodukte von zum Teil noch unbekannter chemischer Natur.

Auf einer Oxydation der Kohlehydrate beruhen auch die meisten einfachen Reaktionen zu ihrem Nachweis und zu ihrer Bestimmung. Die zu ihrer Oxydation verwandten Oxydationsmittel werden dabei natürlich reduziert, so daß man von den *Reduktionsproben* der Zucker spricht. Ihr positiver Ausfall gibt sich an einer Farbänderung des Reduktionsmittels zu erkennen. Als Oxydationsmittel dienen meist alkalische Metallsalzlösungen, gewöhnlich des Kupfers (Fehlingsche und Trommersche Probe) oder des Wismuts (Nylandersche Probe). Keine der zahlreichen Reduktionsproben ist natürlich eine spezifische Zuckerreaktion, da ihr positiver Ausfall ja nur auf die Oxydation einer oxydationsfähigen Substanz hindeutet; und ein solches Verhalten zeigt nicht nur die Carbonylgruppe eines Zuckers, sondern auch die gleiche Gruppe in anderen Stoffen und zeigen weiterhin Stoffe von gänzlich abweichender Konstitution. Unter den Bedingungen, unter denen man diese Methoden zum Nachweis der Kohlehydrate anwendet, sind Störungen im allgemeinen ausgeschlossen oder unerheblich (vgl. aber die Restreduktion des Blutes S. 398).

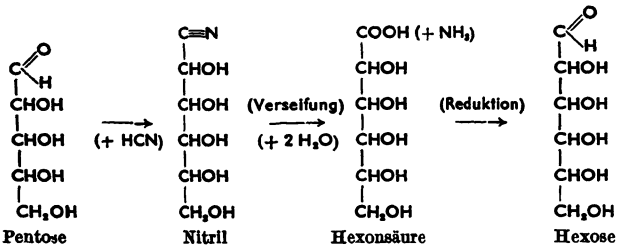
2. Reduzierbarkeit.

Die Carbonylgruppe, die eine Zwischenstellung zwischen Alkohol- und Säuregruppe einnimmt, ist nicht nur oxydierbar, sondern auch reduzierbar. Dabei gehen die Kohlehydrate in die entsprechenden Alkohole über:



3. Cyanhydrinsynthese.

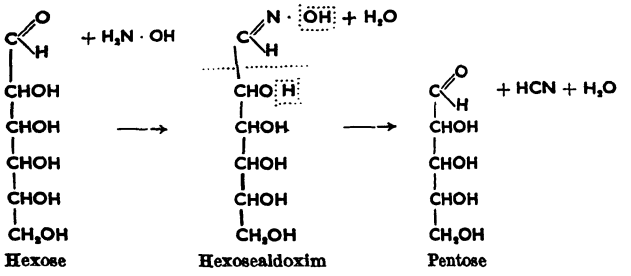
Eine weitere allgemeine Aldehydreaktion, die für die Chemie der Zucker von großer Bedeutung ist, ist die Cyanhydrinsynthese. Ihre Bedeutung liegt darin, daß durch sie die Kohlenstoffkette eines Zuckers verlängert werden kann; man kann mit ihr also Kohlehydrate mit einer geringen Kohlenstoffatomzahl in solche mit einer höheren umwandeln. Es ist gelungen auf diesem Wege Monosaccharide mit bis zu 9 C-Atomen aufzubauen. Der Mechanismus der Reaktion ist der folgende:



Bei der Verseifung des Nitrils (Cyanhydrin) zur Säure wird der Stickstoff als Ammoniak abgespalten. Die Reduktion der Säure erfolgt über die Zwischenstufe des Lactons.

4. Oximbildung.

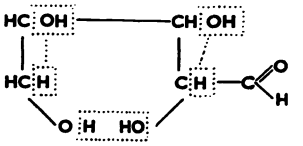
Eine Aldehydreaktion ist auch die Bildung der Oxime bei Einwirkung von Hydroxylamin auf die Zucker:



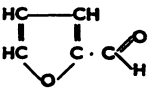
Das entstandene Aldoxim spaltet unter geeigneten Bedingungen Blausäure und Wasser ab und geht dabei in die entsprechende Pentose über. Die Oximbildung, die zum Abbau der Kohlenstoffkette führt, ist also gewissermaßen die Umkehr der Cyanhydrinsynthese.

5. Einwirkung von Säuren.

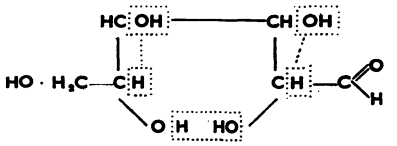
Beim Erhitzen mit stärkeren Säuren spalten sich aus Pentosen und Hexosen drei Moleküle Wasser ab: es bildet sich dabei aus Pentosen *Furfurol*, aus Hexosen *Oxymethylfurfurol*. Oxymethylfurfurol zerfällt weiterhin unter Wasseraufnahme in Lävulinsäure ($CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$) und Ameisensäure.



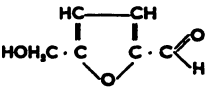
Pentose



Furfurol



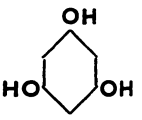
Hexose



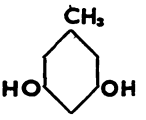
Oxymethylfurfurol

Oxymethylfurfurol Ameisensäure δ-Oxylävulinaldehyd Lävulinsäure

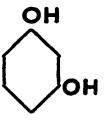
Furfurol und Oxymethylfurfurol kondensieren sich leicht mit Phenolen zu Farbstoffen. Solche Reaktionen dienen zum Nachweis der Pentosen (Tollenssche Reaktionen mit Phloroglucin und Orcin) sowie der Fructose (Seliwanoffsche Reaktion mit Resorcin).



Phloroglucin



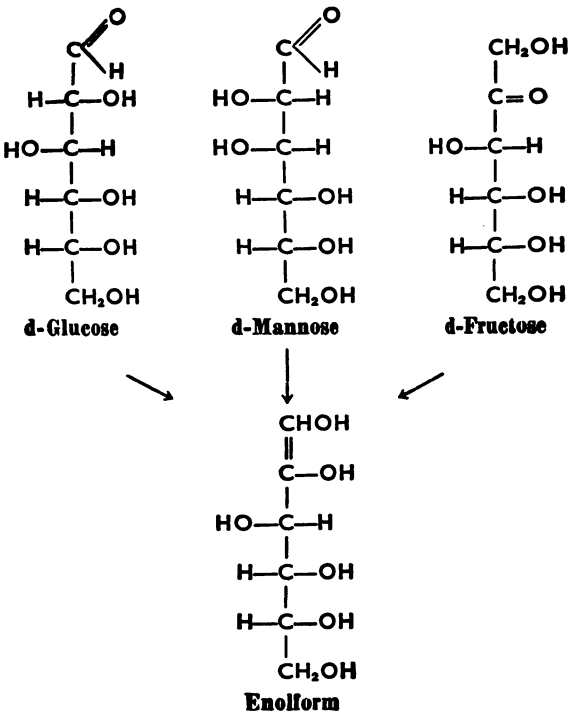
Orcin



Resorcin

6. Einwirkung von Alkalien.

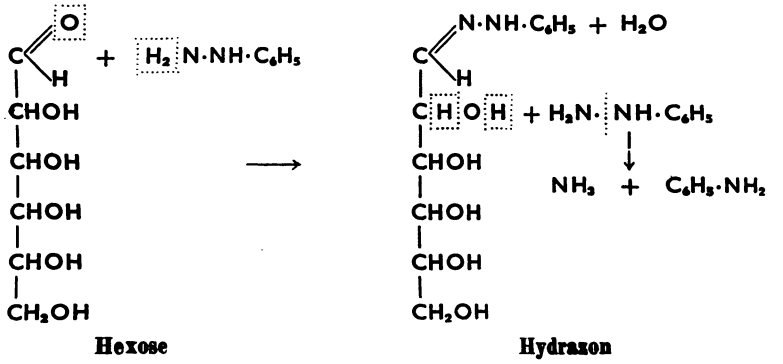
Ganz anders sind die Umwandlungen der Kohlehydrate bei Einwirkung von Alkalien. Bei schwachen Alkalikonzentrationen kommt es zu einer interessanten Umlagerung verschiedener stereoisomerer Zucker, die sich bei Aldosen zwischen der Aldehyd- und der benachbarten Alkoholgruppe, bei Ketosen zwischen der Ketogruppe und der primären Alkoholgruppe abspielt. Bringt man Glucose, Mannose oder Fructose in schwach alkalische Lösung, so werden sie teilweise ineinander umgewandelt und nach einiger Zeit enthält die Lösung alle drei Zucker nebeneinander. Dieser Übergang wird durch die Annahme der Bildung einer gemeinsamen Zwischenform, der *Enolform*, erklärt, er ist nur dann möglich, wenn sich die betreffenden Zucker konfigurativ nur an den beiden ersten Kohlenstoffatomen unterscheiden. Man nennt solche Zucker *epimer*.



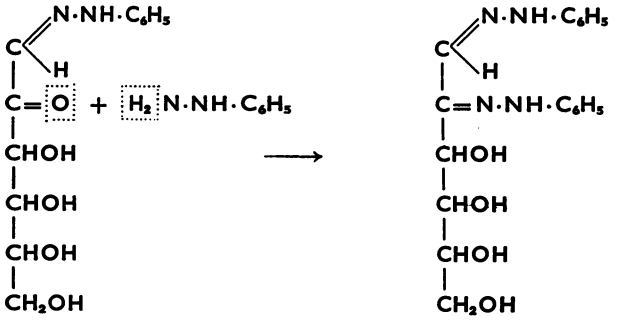
Durch stärkere Alkalien werden sehr viel tiefergehende Umwandlungen der Zucker bewirkt, so daß es zum Zerfall der Zuckermoleküle kommt. Unter den entstandenen Spaltstücken findet man besonders reichliche Mengen von Milchsäure.

7. Osazonbildung.

Von größter Wichtigkeit für die Isolierung und für die Aufklärung der Struktur verschiedener Zucker ist seit den Forschungen von Emil Fischer die Bildung der Osazone geworden. Bringt man ein Kohlehydrat mit Phenylhydrazin oder einem seiner Substitutionsprodukte zusammen, so vereinigen sich bereits in der Kälte die beiden Körper unter Wasseraustritt zu einem *Hydrazon:*

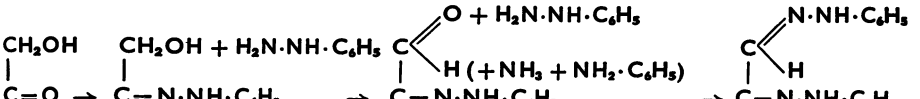


Auf das Hydrazon wirkt in der Wärme ein zweites Molekül Phenylhydrazin ein, oxydiert die dem Carbonyl-Kohlenstoff benachbarte Alkoholgruppe zu einer neuen Carbonylgruppe und wird dabei selbst unter Zerfall zu Ammoniak und Anilin reduziert. Ein drittes Molekül Phenylhydrazin reagiert mit dem neu entstandenen Carbonyl und lagert sich — wiederum unter Wasseraustritt — zur Bildung eines Osazons an:



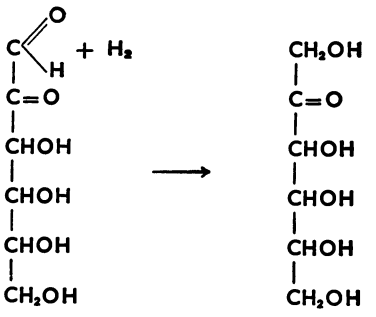
Phenyl-hexosazon

Aus den Formeln ergibt sich ohne weiteres, daß alle Zucker mit der gleichen Zahl von C-Atomen, die sich in der sterischen Anordnung nur an den beiden ersten C-Atomen unterscheiden, also epimer sind, das gleiche Osazon liefern müssen, wogegen die Hydrazone verschieden sind. Da Ketosen in ganz ähnlicher Weise mit Phenylhydrazin reagieren, müssen also z. B. Glucose, Mannose und Fructose das gleiche Osazon bilden.



Ketose **Hydrazon** **Osazon**

Aus den Hydrazonen lassen sich durch Abspaltung des Phenylhydrazinrestes unter Wassereintritt die entsprechenden Zucker, aus denen sie entstanden sind, regenerieren, nicht dagegen aus den Osazonen. Aus ihnen entstehen vielmehr die *Osone*, die sich durch Wasserstoffanlagerung in Ketosen umwandeln lassen:



Oson **Ketose**

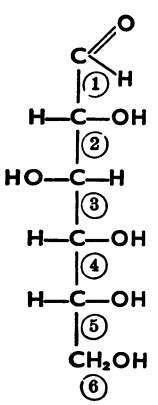
8. Glucosidformeln der Zucker.

Die Fähigkeit der Zucker, sich mit anderen Alkoholen unter Bildung von Äthern zu vereinigen, ist eine aus den verschiedensten Gründen außerordentlich wichtige Reaktion. Man erhält dabei Produkte, die für die Strukturaufklärung der Zucker von der allergrößten Bedeutung sind. Prinzipiell ist die Verätherung jeder der alkoholischen Gruppen des Zuckermoleküls möglich. Mit besonderer Leichtigkeit gelingt sie aber an einer Stelle des Moleküls, die nach den bisher mitgeteilten Zuckerformeln für eine derartige Reaktion überhaupt nicht geeignet erscheint, nämlich am endständigen Aldehyd-C-Atom. Die entstandenen Produkte bezeichnet man als *Glykoside*. Glykoside aus Zuckern und zum Teil sehr kompliziert zusammengesetzten Alkoholen sind im Pflanzenreich weit verbreitet und haben oft eine hohe physiologische und pharmakologische Wirksamkeit.

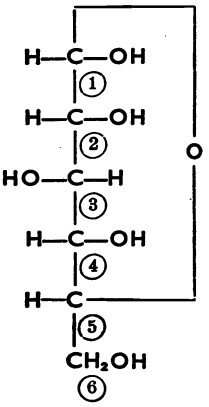
Es gibt außer der Glykosidbildung noch weitere Anhaltspunkte dafür, daß die oben wiedergegebenen Konstitutionsformeln nicht allen Anforderungen genügen und manche experimentellen Befunde nicht zu erklären vermögen. So die Erscheinung der *Mutarotation* oder *Multirotation*. Löst man d-Glucose, die aus Wasser krystallisiert wurde, wieder in Wasser auf, so beobachtet man unmittelbar nach der Lösung eine hohe spezifische Drehung (etwa + 111°). Eine aus Pyridin krystallisierte d-Glucose hat dagegen unmittelbar nach Herstellung einer wässerigen Lösung eine niedrige spezifische Drehung (etwa + 17,5°). Läßt man beide Lösungen einige Zeit stehen oder setzt ihnen etwas Soda zu, so ändert sich in beiden Fällen die Drehung, im ersten nimmt sie ab, im zweiten zu, aber in jedem Fall erreicht sie den gleichen und konstanten Endwert von etwa + 52,5°. Eine weitere mit der Aldehydformel der Zucker nicht vereinbare Beobachtung macht man bei der Einwirkung eines typischen Aldehydreagenses, der Fuchsin-Schwefligen Säure. Dies Reagens, das farblos ist, färbt sich bei Gegenwart geringster Mengen eines beliebigen Aldehyds rot, auf Zusatz von Zuckerlösungen bleibt es dagegen farblos. Diese Tatsachen zusammengenommen, zeigen, daß ein Zucker offenbar nicht oder nur zu einem sehr geringen Teil in der Aldehydform vorliegt und die Mutarotation läßt darauf schließen, daß der gleiche Zucker anscheinend in verschiedenen Formen vorkommt, die ineinander übergehen können. Daß diese Folgerung berechtigt ist, ergibt sich daraus, daß bei Verätherung von Glucose mit Methylalkohol nicht ein, sondern zwei Methylglucoside entstehen.

Alle mit der Aldehydformel der Zucker nicht in Einklang zu bringenden Befunde werden ohne weiteres verständlich, wenn man annimmt, daß das endständige C-Atom nicht als Aldehyd-C-Atom vorhanden ist, sondern in einer Form, in der es keine Carbonyleigenschaften mehr besitzt und in der es außerdem asymmetrisch geworden ist. Eine solche Möglichkeit bietet sich, wenn im Inneren des Zuckermoleküls in der Weise ein Ringschluß erfolgt, daß von einer der alkoholischen Gruppen der Kohlenstoffkette ein Wasserstoffatom an das Aldehyd-C-Atom herantritt und sich zwischen ihm und dem C-Atom der Kette eine Sauerstoffbrücke spannt. Für die d-Glucose und ebenso auch für die anderen einfachen Zucker ergeben sich damit zwei Formen, die als α-d-Glucose und β-d-Glucose bezeichnet werden und die in ihren Formelbildern, die man als

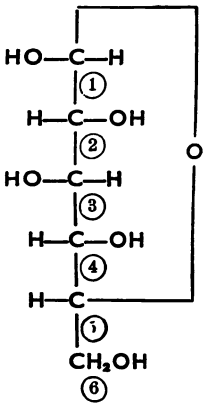
Glucosid- oder cyclische Halbacetalformeln[1] bezeichnet, das folgende Aussehen haben:



d-Glucose



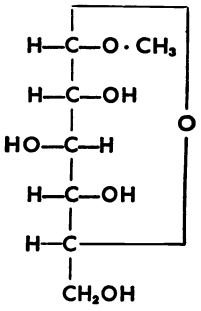
α-d-Glucose



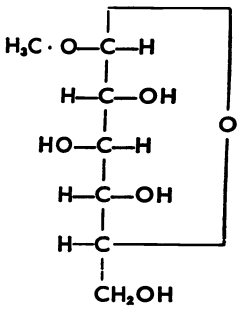
β-d-Glucose

Die α-Glucose ist die Abart mit der hohen, die β-Glucose, die mit der niedrigen spezifischen Drehung. In gewöhnlicher Lösung besteht ein Gleichgewicht zwischen den beiden Formen *(Gleichgewichtsglucose)*, dessen Einstellung an Hand der Mutarotation verfolgt werden kann.

Den beiden Methylglucosiden kommen dann die folgenden Formeln zu:



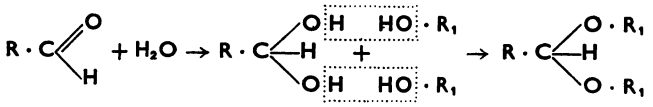
α-d-Methylglucosid



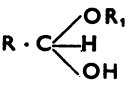
β-d-Methylglucosid

Zum besseren Verständnis der Verhältnisse und um die Beschreibung der jeweiligen Struktur zu erleichtern, werden die C-Atome in der aus der Formel der d-Glucose ersichtlichen Weise beziffert, wobei der Kohlen-

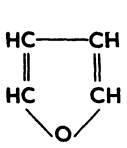
[1] Acetale sind Verbindungen zwischen der Hydratform eines Aldehyds und zwei Molekülen eines Alkohols:



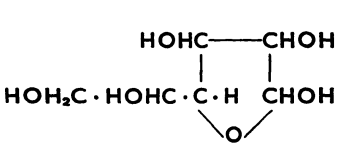
Halbacetale haben nur eine Alkoholgruppe:



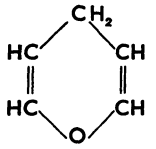
stoff, der das Acetalhydroxyl trägt, die Nummer (1) bekommt. Die Sauerstoffbrücke spannt sich bei den stabilen Formen der Zucker zwischen den C-Atomen 1 und 5. Daneben gibt es aber anscheinend auch noch andere Zuckermodifikationen, die wesentlich labiler sind und in denen die Sauerstoffbrücke eine andere Spannweite hat. Man bezeichnet diese Zucker zusammenfassend als *γ-Zucker oder als h- (hetero-) oder am- (alloiomorphe) Zucker.* Von besonderer Bedeutung unter den h-Zuckern sind die mit der Brücke zwischen C_1 und C_4. In ihnen ist also der Furanring enthalten, man nennt sie *Furanosen*, während in den stabilen Zuckern der Pyranring vorkommt, weswegen sie als *Pyranosen* bezeichnet werden.



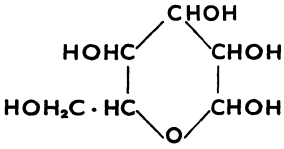
Furan



Furanose

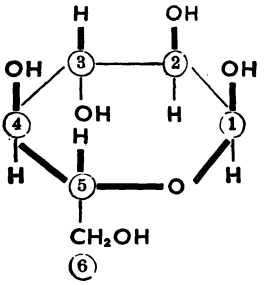


Pyran

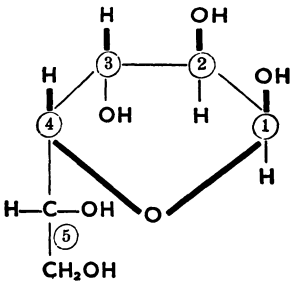


Pyranose

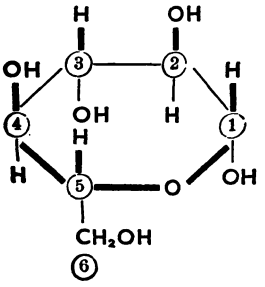
Eine besonders klare Vorstellung von den vorliegenden Strukturverhältnissen liefern die von HAWORTH aufgestellten perspektivischen Formelbilder, in denen die Ringe als in der Papierebene liegende Fünfecke (Furanosen) bzw. Sechsecke (Pyranosen) dargestellt werden und die nach vorne bzw. nach oben gelegenen Valenzen durch dicke Striche angegeben sind. Für die beiden Pyran- und Furanformen der Glucose ergeben sich dann die folgenden Strukturbilder; der Übersichtlichkeit wegen sind in die Ringe nicht die C-Atome, sondern nur ihre Numerierung eingetragen:



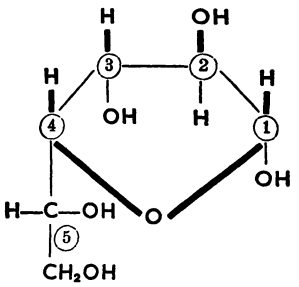
α-Glucopyranose



α-Glucofuranose



β-Glucopyranose



β-Glucofuranose

Man sieht, daß α- und β-Formen sich nur durch die Konfiguration am C-Atom (1) voneinander unterscheiden.

Die Glucosidformeln der Zucker sind unentbehrlich für das Verständnis der Bildung der einfachen Glucoside, der Zuckerester sowie der Oligo- und Polysaccharide. Trotzdem kann man sich zur Formulierung von Vorgängen, die ohne Inanspruchnahme der Acetalfunktion der Aldehydgruppe von statten gehen, der Einfachheit halber auch noch weiterhin der Aldehydformeln bedienen. Ferner hat sich gezeigt, daß in einigen ihrer Derivate die Zucker nicht in der Acetalform, sondern in der Aldehydform vorliegen.

Nach diesen Darlegungen der allgemeinen Gesichtspunkte der Kohlehydratchemie können wir uns einer näheren Besprechung einzelner Kohlehydrate zuwenden, die sich im wesentlichen auf diejenigen beschränken soll, denen eine biologische Bedeutung zukommt.

c) Monosaccharide.

1. Biose.

Glykolaldehyd oder *Glykolose* (Formel s. S. 2) ist bisher in der Natur nicht aufgefunden worden, jedoch wird dieser Zucker von manchen Forschern als Durchgangsstufe beim Auf- und Abbau der höheren Polysaccharide im Pflanzenreich gefordert.

2. Triosen.

d- und *l-Glycerinaldehyd* sowie *Dioxyaceton* (Formeln s. S. 2) kommen ebenfalls im Organismus nicht in freier Form vor, dagegen spielen ihre Phosphorsäureester eine sehr wichtige Rolle beim intermediären Stoffwechsel der Kohlehydrate in der Muskulatur und in der Hefezelle (s. S. 339). Bei der Oxydation des Glycerins entsteht ein Gemisch der beiden Triosen, die *Glycerose*. Aus ihr hat E. Fischer durch Kondensation eine Hexose, die „*Acrose*" gewonnen, die sich weiterhin in Glucose umwandeln läßt.

3. Tetrosen.

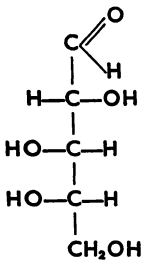
Den vier nach der Theorie möglichen Tetrosen (*d-* und *l-Threose*, *d-* und *l-Erythrose*) kommt keine biologische Bedeutung zu. In der Natur sind sie bisher nicht gefunden worden, während man im Laboratorium alle bis auf eine darstellen konnte.

4. Pentosen.

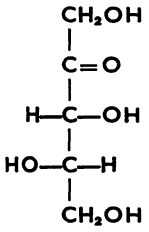
Die Pentosen kommen im allgemeinen nicht in freier Form vor, dagegen sind sie als Polysaccharide in den *Pentosanen* des Pflanzenreiches sehr weit verbreitet. Für den tierischen Organismus sind einige Pentosen von großer Wichtigkeit als Bausteine der Nucleotide und Nucleoside (s. S. 88). Auf die zum Nachweis der Pentosen dienende Überführung in Furfurol ist auf S. 8 bereits hingewiesen worden.

l-(+)-Arabinose ist gelegentlich nach Genuß sehr pentosereicher Früchte (Pflaumen und Kirschen) im Harn beobachtet worden. Auch

die d, l-Arabinose, der Racemkörper, wird gar nicht selten im Harn ausgeschieden. Es scheint sich dabei um eine Stoffwechselstörung zu handeln, da die Mengen ziemlich gering sind und ihre Ausscheidung in keinem erkennbaren Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme steht.



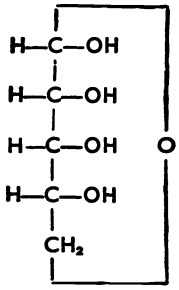
l-(+)-Arabinose



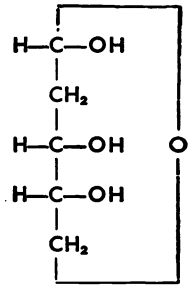
l-(+)-Ketoxylose

l-(+)-*Ketoxylose* findet sich ebenfalls im Harn in Fällen von Pentosurie.

d-(—)-*Ribose* kommt ebenso wie ihr Reduktionsprodukt die *d*-(—)-2-*Ribodesose* oder *Thyminose* (LEVENE) als Bestandteil der Nucleotide vor (s. S. 88), beide sind also unentbehrliche Bausteine des Körpers. Beide liegen in der Pyranringform vor.



d-(—)-Ribose



d-(—)-2-Ribodesose
(Thyminose)

5. Hexosen.

Von den 16 verschiedenen stereoisomeren Aldohexosen sind 14 im Laboratorium synthetisch hergestellt worden, aber von ihnen kommen nur drei: d-Glucose, d-Mannose und d-Galaktose in der Natur vor. Wegen ihrer Bedeutung für den Stoffwechsel steht unter ihnen an erster Stelle die **d-(+)-Glucose**, auch *Traubenzucker* oder *Dextrose* genannt (Formeln der verschiedenen Glucoseformen s. S. 12 und 13). In der Pflanzenwelt findet sie sich nicht nur, worauf der Name Traubenzucker hinweist, in den Trauben, sondern auch in anderen Früchten. In den Organen des Tierkörpers und im Blut ist die Konzentration der Glucose zwar nur ziemlich niedrig, trotzdem ist sie aber als obligate Durchgangsstufe des Kohlehydratstoffwechsels ein lebensnotwendiger Bestandteil des Körpers. Sinkt der Blutzucker unter einen bestimmten Mindestwert ab, so treten bedrohliche

Symptome auf, unter Umständen kann es sogar zum Tode kommen (s. hypoglykämischer Schock S. 207).

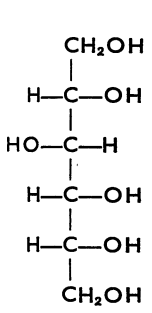
Die Pflanzenzelle synthetisiert den Zucker aus Kohlendioxyd. Die hierzu erforderliche Reduktion, die einen sehr erheblichen Energieaufwand nötig macht, erfolgt in den grünen Teilen der Pflanze mit Hilfe des Chlorophylls, durch welches die Ausnutzung der strahlenden Energie des Sonnenlichtes erst möglich wird. Der Mechanismus dieser Reaktion ist noch Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion (s. auch S. 109).

Wegen der hohen biologischen Bedeutung dieses Zuckers ist die Chemie der Glucose besonders eingehend untersucht. Diese Untersuchungen zeigen sehr deutlich, welch wandlungsfähige Substanzen die Zucker sind. Eine wässerige Traubenzuckerlösung enthält wahrscheinlich nicht weniger als fünf verschiedene Formen des Traubenzuckers. Der größte Teil der Moleküle findet sich als Gleichgewichtsglucose, also als α- und β-Glucopyranose. Daneben sind aber in geringer Menge wahrscheinlich auch die beiden Formen der Glucofuranose vorhanden und ferner eine sehr geringe Menge in der einfachen Aldehydform. Von den fünf erwähnten Formen der Glucose gehören diejenigen mit dem Furanring zu den sehr reaktionsfähigen und unbes ändigen h-Zuckern. Es ist nicht ausgeschlossen, daß es außerdem noch h-Glucosen mit einer anderen Lage der Sauerstoffbrücke gibt.

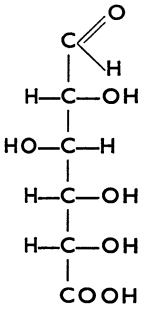
Die uns bekannten Formen der Glucose sind nicht nur biologisch funktionell und chemisch formal, sondern auch in ihren physikalischen Eigenschaften verschieden. So nimmt das Volumen einer Lösung von α-Glucose beim Stehen zu, das einer Lösung von β-Glucose unter den gleichen Bedingungen ab. Wenn eine frische α-Glucoselösung in Gleichgewichtsglucose übergeht, wird Wärme frei, bei der Entstehung von Gleichgewichtsglucose aus β-Glucose wird dagegen Wärme gebunden.

Es ist von großem theoretischen Interesse und von weitreichender wirtschaftlicher Bedeutung, daß Glucose und einige andere natürlich vorkommende Kohlehydrate, allerdings in verschiedenem Umfange, durch Heferassen unter Bildung von Alkohol oder organischen Säuren (Essigsäure, Milchsäure, Buttersäure) gespalten werden. Diese Spaltungsvorgänge, die ohne Beteiligung von Sauerstoff, also anaerob ablaufen, bezeichnet man als *Gärungen* (s. S. 336).

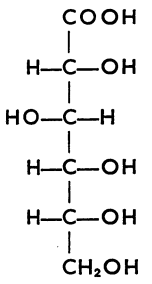
Die Glucose wird durch Reduktion in den sechswertigen Alkohol *Sorbit*, durch Oxydation an der primären Alkoholgruppe in *Glucuronsäure*, durch Oxydation an der Aldehydgruppe in *Gluconsäure* und durch Oxydation an beiden Gruppen in die zweibasische *Zuckersäure* umgewandelt.



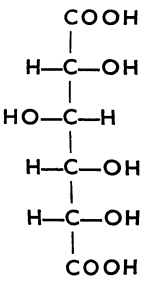
d-Sorbit



d-Glucuronsäure

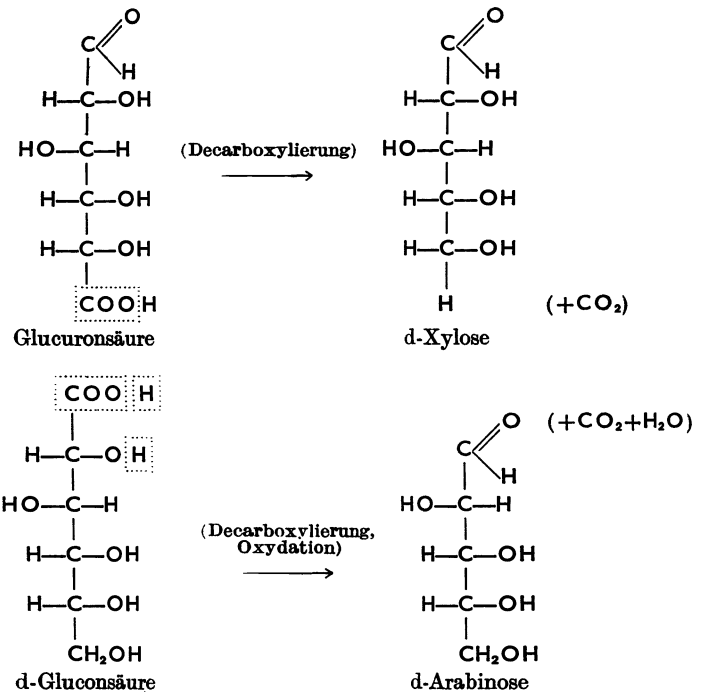


d-Gluconsäure



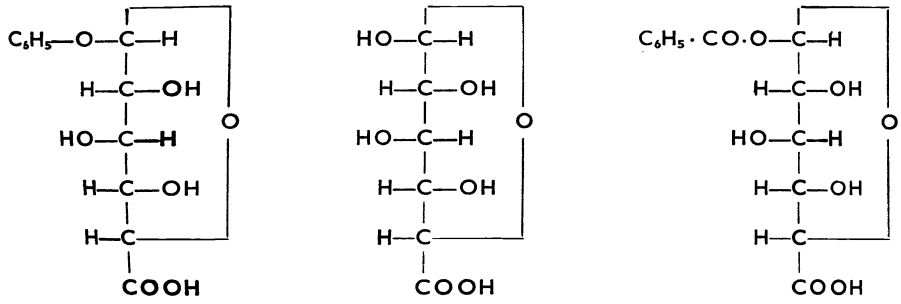
d-Zuckersäure

Glucuronsäure wird durch Einwirkung bestimmter Bakterien unter Decarboxylierung in Xylose, Gluconsäure unter Decarboxylierung und Oxydation in Arabinose umgewandelt.



Glucuronsäure — d-Xylose — d-Gluconsäure — d-Arabinose

Die Glucuronsäure wird auch im Organismus durch Oxydation aus Traubenzucker gebildet und ist sowohl im Blute als auch im Harn nachgewiesen worden. Die Ausscheidung in den Harn erfolgt nicht in freier, sondern in gebundener Form als *gepaarte Glucuronsäure*. Die Paarung erfolgt am C-Atom 1, sie geht wahrscheinlich der Oxydation voraus, so daß diese nicht mehr an dem Aldehyd-C-Atom angreifen kann. Es wäre sonst nur schwer verständlich, warum das endständige alkoholische Hydroxyl vor dem besonders reaktionsfähigen Acetalhydroxyl oxydiert werden sollte. Für die Paarung bestehen zwei Möglichkeiten, indem

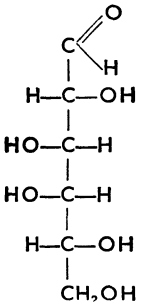


Phenylglucuronsäure (Glucosid- oder Äthertyp) — **β-d-Glucuronsäure** — **Benzoesäureglucuronsäure** (Estertyp)

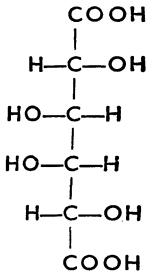
entweder ein Alkohol oder eine Säure angelagert wird, so daß also *Ätherglucuronsäuren* und *Esterglucuronsäuren* unterschieden werden müssen. Die Glucuronsäure kommt wahrscheinlich in der β-Form vor.

Der Glucosidtyp der Glucuronsäure ist viel häufiger als der Estertyp. Die Bildung der gepaarten Glucuronsäuren ist eine wichtige Reaktion, durch die es dem Organismus möglich gemacht wird, zahlreiche in ihm entstehende (Phenol, Kresole, Indoxyl) oder durch die Nahrung zugeführte Stoffe (so auch eine große Reihe von Arzneimitteln), die in freier Form störend oder giftig wirken könnten, zu entgiften (s. S. 443).

d-(+)-Galactose. Dieser Zucker kommt in Tier- und Pflanzenreich in Form zahlreicher Derivate vor. Für den tierischen Organismus ist von

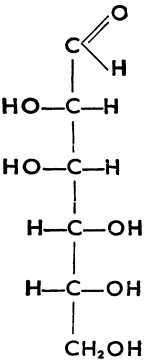


d-(+)-Galactose



Schleimsäure

besonderer Wichtigkeit seine Bildung in der Milchdrüse (wahrscheinlich aus der Glucose), wo er mit Glucose zum Disaccharid Milchzucker vereinigt wird. Ferner ist die Galactose als Bestandteil der Cerebroside (s. S. 43) ein unentbehrlicher Baustein des Zentralnervensystems sowie



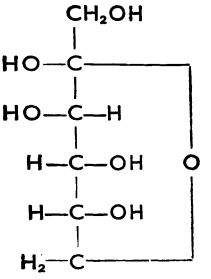
d-(+)-Mannose

in Verbindung mit Glucosamin ein Bestandteil fast sämtlicher Eiweißkörper (s. S. 76). Die Galactose wird von manchen Heferassen langsam, von anderen gar nicht vergoren, doch lassen sich einige Hefen offenbar an Galactose gewöhnen; wenn man sie längere Zeit in galactosehaltigen Nährlösungen züchtet, gewinnen sie die Fähigkeit, Galactose mit großer Geschwindigkeit zu vergären.

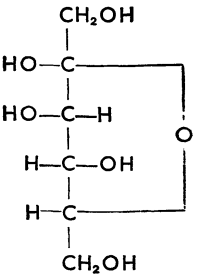
Ein zur Identifizierung der Galactose sehr geeignetes Derivat ist die aus ihr entstehende Dicarbonsäure, die *Schleimsäure*. Es ist zu beachten, daß die Schleimsäure, die durch ihre Unlöslichkeit in Wasser gekennzeichnet ist, durch innere Kompensation nicht mehr optisch aktiv ist.

d-(+)-Mannose. Dieser Zucker soll nur kurz erwähnt werden, weil er ebenso wie die anderen besprochenen Aldohexosen vergärbar ist. Er ist im wesentlichen in Form verschiedener Verbindungen ein pflanzliches Produkt, hat aber auch für den Tierkörper eine Bedeutung, weil er ebenso wie die Galaktose als Baustein der meisten Eiweißkörper nachgewiesen wurde.

d-(—)-Fructose, *Lävulose oder Fruchtzucker.* Fructose gehört entsprechend der sterischen Anordnung am C-Atom 5 zur d-Reihe, dreht jedoch links und führt deshalb auch den Namen Lävulose. Sie ist ebenso wie die Glucose in der Pyran- und in der Furanform bekannt, und zwar kommt die freie Fructose als Pyranose, die gebundene Fructose als Furanose vor:



Fructopyranose



Fructofuranose

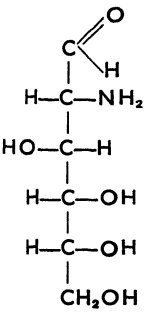
Der Fruchtzucker wird im Pflanzenreich in verschiedenen Bindungsformen angetroffen; am wichtigsten von diesen ist der Rohrzucker, ein Disaccharid aus Fructose und Glucose. Gelegentlich wurde Fructose auch im Tierkörper in freier Form gefunden. Sie stammt entweder aus der Nahrung oder ist im Organismus auf einem noch nicht bekannten Wege entstanden. Bei höherer Konzentration kommt es zur Ausscheidung in den Harn. Insbesondere findet man eine größere Ausscheidung von Fructose neben Glucose bei schwereren Fällen von Zuckerkrankheit. Dem Körper zugeführter Fruchtzucker wird leicht in Glucose umgewandelt, wozu ja auch chemisch durch die Enolisierung (s. S. 8) ohne weiteres die Möglichkeit gegeben ist.

Zur Unterscheidung des Fruchtzuckers von den Aldosen dient die Seliwanoffsche Probe (s. S. 8), da er mit besonderer Leichtigkeit in Oxymethylfurfurol übergeht. Im übrigen bestehen weder hinsichtlich der Vergärung, der Reduktion oder der Osazonbildung Unterschiede gegenüber der Glucose.

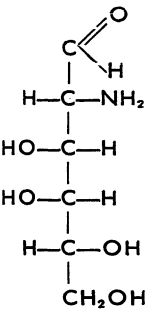
Die übrigen Sechskohlenstoffzucker sind physiologisch ohne wesentliche Bedeutung.

6. Aminozucker.

Die Aminozucker entstehen dadurch aus den Kohlehydraten, daß die der Aldehydgruppe benachbarte Hydroxylgruppe durch eine Aminogruppe ersetzt ist. Von ihnen beanspruchen nur zwei ein physiologisches Interesse, das *Glucosamin (Chitosamin)* und das *Chondrosamin (Aminogalactose).* Das Chitosamin läßt sich bei der Aufspaltung des Chitins gewinnen. Dies ist ein Polysaccharid, das überwiegend aus Chitosamin aufgebaut ist (s. S. 32). Chitosamin und Chondrosamin haben besonders deshalb ein großes physiologisches Interesse, weil sie in komplizierter Bindung als Bausteine bestimmter Eiweißkörper, der Glycoproteide, auftreten. Außerdem ist Glucosamin anscheinend ein Bestandteil der meisten Eiweißkörper (s. S. 76).



Chitosamin
(Aminoglucose, Glucosamin)



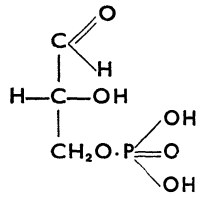
Chondrosamin
(Aminogalactose)

7. Phosphorsäureester der Zucker.

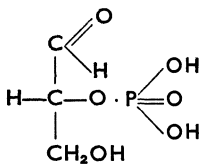
Durch Veresterung von Zuckern mit o-Phosphorsäure entsteht eine Gruppe von Verbindungen, die entweder in freier Form oder im Verband größerer Moleküle als chemische Bausteine des Körpers fungieren oder als Durchgangsstufen beim Abbau der Kohlehydrate durchlaufen werden müssen. Ein solcher Mechanismus ist wenigstens für den Muskel, den Hauptort des Zuckerverbrauches im tierischen wie im menschlichen Organismus sowie für den Kohlehydratstoffwechsel der Hefe erwiesen (s. S. 335f.), für andere Organe ist ihre Teilnahme am Abbau der Zucker wahrscheinlich, während in wieder anderen der Zuckerabbau anscheinend auf abweichenden, aber noch nicht geklärten Wegen verläuft.

Bisher sind Phosphorsäureester von Triosen, Pentosen und Hexosen sowie von einigen Disacchariden bekannt geworden.

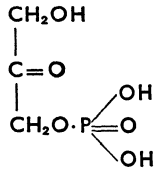
Die Phosphorsäureester der Triosen sind die *Glycerinaldehydphosphorsäure* und die *Dioxyacetonphosphorsäure*. Die Glycerinaldehydphosphorsäure kann die Phosphorsäure an der primären oder der sekundären Alkoholgruppe tragen, so daß *3-* und *2-Glycerinaldehydphosphorsäure* unterschieden werden müssen. Die Triosephosphorsäuren können durch Gleichgewichtsreaktionen leicht ineinander übergehen. Sie entstehen in Muskel und Hefe aus Hexosephosphorsäuren beim Abbau der Glucose und des Glykogens und unterliegen, da sie sehr unbeständig sind, rasch weiteren Umwandlungen.



3-d-Glycerinaldehyd-phosphorsäure

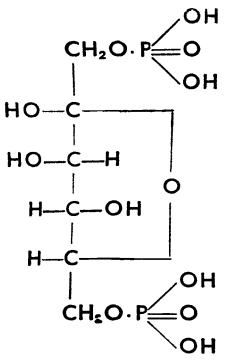


2-d-Glycerinaldehyd-phosphorsäure

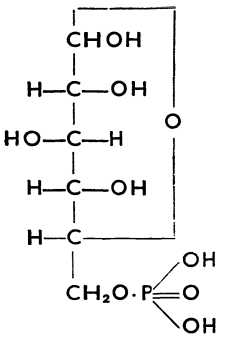


Dioxyaceton-phosphorsäure

Von den Pentosen treten die d-Ribose und die d-Ribodesose als Phosphorsäureester auf. Diese Pentosephosphorsäuren sind Bestandteile der Nucleotide; ihre Struktur wird deshalb erst später besprochen (s. S. 91). Ob sie auch in freier Form im Organismus vorkommen oder im intermediären Stoffwechsel entstehen, ist nicht mit Sicherheit entschieden.

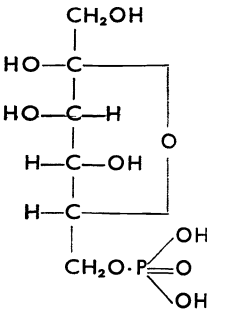


Fructose-1.6-Phosphorsäure
(HARDEN-YOUNG-Ester)



Aldehydform

Glucose-6-Phosphorsäure



Ketoform

Fructose-6-Phosphorsäure
(EMBDEN-ROBISON-Ester)

Von den Hexosephosphorsäuren ist am längsten bekannt, die von HARDEN und YOUNG bei der Hefegärung entdeckte *Fructose-1.6-diphosphorsäure*, die auch in der Muskulatur bei Vergiftung mit Na-Fluorid sowie im Muskelpreßsaft gefunden wurde; in frischer Muskulatur konnte sie bisher nicht nachgewiesen werden. Hier wird statt dessen eine an C_6 phosphorylierte Monophosphorsäure gefunden, die von EMBDEN als *Lactacidogen* bezeichnet wurde, weil in ihr die Vorstufe der Milchsäurebildung im Muskel vermutet wurde. Sie ist identisch mit der von ROBISON bei der Hefegärung aufgefundenen Hexosemonophosphorsäure. Beim Kohlehydratstoffwechsel in der Muskulatur entsteht primär eine Glucose-1-Phosphorsäure (CORI-Ester), s. S. 341f. In dem „EMBDEN-ROBISON"-Ester liegt ebenso wie in den Triosephosphorsäuren ein Gemisch der Aldose- und der Ketoseform des Esters vor. Das Gleichgewicht liegt dabei auf der Seite der Aldose, bei den Triosephosphorsäuren dagegen auf der Seite der Ketose.

8. Cyklosen.

Eine Gruppe von Substanzen, die mit den Zuckeralkoholen große Ähnlichkeit haben, sind die Polyoxy-cyclo-hexane, die man als *Cyklosen* bezeichnet. Der wichtigste von ihnen ist der *Ionsit*, den man als ein Hexa-oxy-hexahydrobenzol auffassen kann. Von seinen verschiedenen möglichen sterischen Isomeren ist der natürlich vorkommende Mesoinosit oder *i-Inosit* optisch inaktiv. Man findet ihn in vielen tierischen Organen, besonders in der Muskulatur. Der lange vermutete Zusammenhang mit den Kohlehydraten, der vor allem aus der Beobachtung hergeleitet wurde, daß Inosit im tierischen Organismus anscheinend zu einer Vermehrung der Milchsäurebildung führen kann, ist weiter durch die Beobachtung gesichert worden, daß man durch Injektion von Glucose in ein bebrütetes Hühnerei eine erhebliche Steigerung seines Inositgehaltes herbeiführen kann.

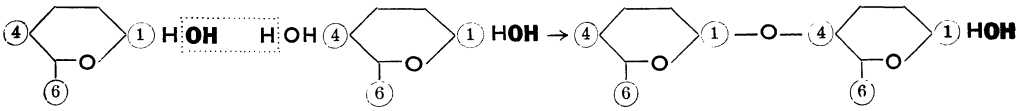
Im Pflanzenreich findet sich Inosit vorwiegend als Hexaphosphorsäureester *Phytin*.

d) Oligosaccharide.

Wenn zwei Moleküle eines oder verschiedener Monosaccharide sich unter Wasseraustritt vereinigen, so entsteht ein Disaccharid; aus drei Monosaccharidmolekülen unter Abgabe von zwei Molekülen Wasser ein Trisaccharid. Ganz allgemein wird also immer ein Molekül Wasser weniger abgespalten als sich Monosaccharidmoleküle miteinander vereinigen. Die Oligosaccharide sind chemisch als Kondensationsprodukte von Alkoholen,

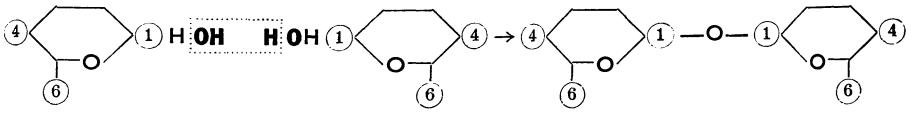
also als Äther aufzufassen. Da aber die Vereinigung der verschiedenen Monosaccharidmoleküle immer nach dem Prinzip der Glucosidbindung erfolgt, indem das Acetalhydroxyl des einen Monosaccharids sich mit einem der Hydroxyle eines anderen vereinigt, so müssen die Oligosaccharide zu den Glucosiden gerechnet werden. Für die Formulierung der Oligosaccharide selber sowie für die formelmäßige Beschreibung ihrer Vereinigung miteinander muß man sich deshalb der Glucosidformeln der Zucker bedienen.

Es ist leicht einzusehen, daß es prinzipiell verschiedene Wege bei der Vereinigung zweier einfacher Zucker zu einem Disaccharid geben muß und das gleiche gilt sinngemäß auch für die Bildung der höhermolekularen Oligosaccharide aus den niedermolekularen. Die eine Möglichkeit besteht in der



Disaccharid vom Maltosetyp

Vereinigung des Acetalhydroxyls des einen Zuckers mit einem der alkoholischen Hydroxyle des zweiten Zuckers, dabei bleibt also das Acetalhydroxyl des zweiten Zuckers frei. Bei dem zweiten Modus vereinigen sich die Acetalhydroxyle der beiden einfachen Zucker miteinander. Die chemischen Eigenschaften der in beiden Fällen entstehenden Produkte sind verschieden.



Disaccharid vom Trehalosetyp

Die nach dem ersten Typ gebauten Disaccharide bezeichnet man als *Disaccharide vom Maltosetyp*, weil nach ihm die Maltose aufgebaut ist. Wegen des freien Acetalhydroxyls an dem einen Baustein müssen diese Disaccharide positive Reduktionsproben aufweisen und Osazone bilden. Die Sauerstoffbrücke zieht bei ihnen von dem C-Atom 1 des einen Zuckers zu einem beliebigen C-Atom (außer dem C-Atom 1) des zweiten Zuckers, ihre Anheftung erfolgt allerdings bevorzugt an den C-Atomen 4 oder 6.

Da sich bei dem zweiten Bildungstyp die Acetalhydroxyle der beiden Zucker miteinander vereinigen, werden diese Oligosaccharide nicht von FEHLINGscher Lösung oxydiert und bilden auch keine Osazone. Man bezeichnet diesen Typ als den *Trehalosetyp* nach der in dieser Weise aus zwei Glucosemolekülen aufgebauten Trehalose.

Weil sich Oligosaccharide auf zwei verschiedenen Wegen bilden können, weil die Fixierung der Sauerstoffbrücke an jedem Hydroxyl des nicht glycosidischen Monosaccharidmoleküls erfolgen kann und mehr noch, weil jedes der verschiedenen am Aufbau eines Oligosaccharids beteiligten Monosaccharide prinzipiell in jeder seiner verschiedenen Modifikationen in die Reaktion eintreten könnte, ist die Möglichkeit zur Bildung zahlreicher Oligosaccharide gegeben. Genauer bekannt sind bisher jedoch nur eine Reihe von Disacchariden, einige Trisaccharide und ganz wenige Tetrasaccharide. Von ihnen kennt man einige schon lange Zeit und bezeichnet sie mit Namen, die auf ihr Vorkommen Bezug nehmen (Malzzucker, Milchzucker, Rohrzucker usw.).

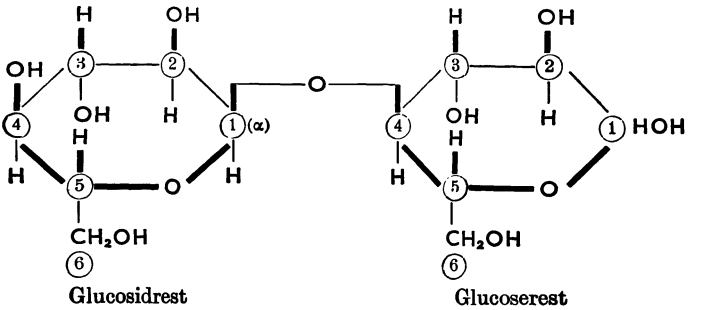
Um sich über die Konstitution dieser Zucker, also über die Ringform der sie aufbauenden Monosaccharide und über die Anheftungsstellen der sie verknüpfenden Sauerstoffbrücke leicht verständigen zu können, hat man eine rationelle Bezeichnungsweise ausgearbeitet, die es gestattet, die chemischen Eigenschaften eines jeden möglichen Oligosaccharids eindeutig zu beschreiben.

Das Monosaccharidmolekül, dessen Acetalhydroxyl die Bindung vermittelt, wird als „Glycosid" bezeichnet, das andere durch den Namen des unveränderten Zuckers. Maltose ist danach eine Glucosido-Glucose oder, was das gleiche bedeutet, ein Glucose-Glucosid. — Die Haftstelle der verbindenden Sauerstoffbrücke am glucosidischen Zuckerrest ist wegen der Konstitution dieses Restes bei den Aldosen stets das C-Atom 1, die Verankerungsstelle am zweiten unveränderten Zuckerrest drückt man aus, indem man die Nummer des C-Atoms, zu dem sie zieht, vor den Namen des Zuckers setzt. Danach ist also *Maltose eine Glucosido-4-Glucose, Trehalose ein Glucosido-1-Glucosid.* Die Ringspannung der sich vereinigenden Zucker bezeichnet man dadurch, daß man die Nummern der durch den Sauerstoff ringförmig vereinigten Kohlenstoffatome, durch Winkelzeichen zusammengefaßt, dem Namen des Zuckerrestes folgen läßt. Glucopyranose ist bei dieser Bezeichnung Glucose ⟨1.5⟩, Glucofuranose Glucose ⟨1.4⟩. Schließlich setzt man vor jeden Zucker noch die ihn definierenden sterischen Besonderheiten, also d oder l sowie α oder β. Unter Berücksichtigung aller dieser Gesichtspunkte ist Maltose: α-d-Glucosido-⟨1.5⟩-4-d-Glucose ⟨1.5⟩ (Formel siehe weiter unten). Auf gleiche Weise lassen sich alle vorkommenden Zucker in einwandfreier Weise bezeichnen. Die Formelbilder selber gewinnen durch Anwendung der Projektionsformeln von HAWORTH außerordentlich an Deutlichkeit.

1. Disaccharide.

Von den zahlreichen bekannten Disacchariden kommt nur wenigen aus physiologischen oder prinzipiellen Gründen eine Bedeutung zu. Es sind dies Maltose, Cellobiose, Lactose und Saccharose.

Maltose oder *Malzzucker* ist, wie bereits oben näher beschrieben, ein Glucose-α-Glucosid. Nach den dort gemachten Angaben, kommt ihr die folgende Strukturformel zu



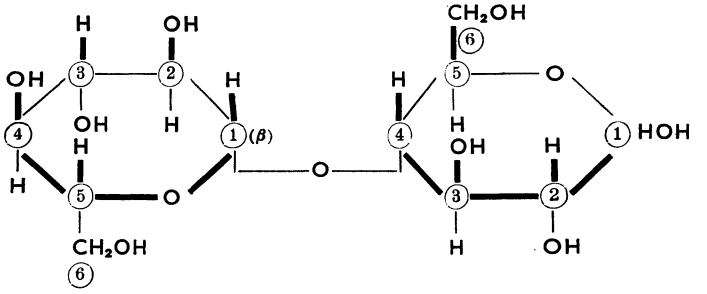
Maltose

Weder bei der Maltose noch bei den übrigen Disacchariden mit einem freien Acetalhydroxyl liegt die Konfiguration an dem entsprechenden C-Atom 1 fest, vielmehr müssen sie ebenso wie die Monosaccharide in α- und β-Formen auftreten können.

Maltose reduziert FEHLINGsche Lösung, bildet ein Osazon und wird durch Hefe vergoren. Durch Kochen mit Säure oder unter Wirkung eines weit verbreiteten Fermentes, der *Maltase* (s. S. 266), wird sie in Glucose zerlegt. Sie entsteht als Zwischenprodukt beim fermentativen Abbau des Glykogens und der Stärke, so z. B. bei der Mälzung der Gerste und bei der Verdauung der Polysaccharide im Magen-Darm-Kanal.

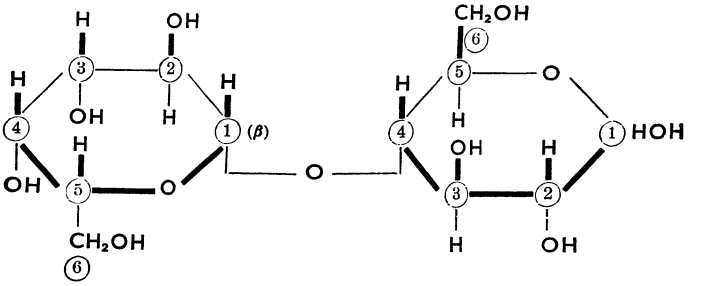
Cellobiose ist ebenso wie die Maltose aus zwei Molekülen Glucose zusammengefügt, ist aber ein Glucose-β-Glucosid. Ihre Strukturformel entspricht demnach derjenigen der Maltose mit dem Unterschied der β-glucosidischen Bindung. Sie wird beim unvollständigen chemischen Abbau

der Cellulose gebildet und verhält sich hinsichtlich Reduktion und Osazonbildung wie Maltose, wird nicht durch Hefe, aber durch eine Reihe von Bakterien vergoren und durch ein in bitteren Mandeln vorkommendes Ferment, das *Emulsin*, in Glucose gespalten. Für den tierischen Stoffwechsel hat sie keine direkte Bedeutung.



Cellobiose

Lactose oder *Milchzucker* ist der Zucker der Milch. Er ist ein Glucose-β-Galactosid, der glucosidische Zuckerrest ist also die Galactose. Da die Lactose ein freies Acetalhydroxyl enthält, reduziert sie und bildet ein Osazon. Ihre Bildung in der lactierenden Milchdrüse ist bereits erwähnt. Sie wird öfters im Harn von Wöchnerinnen aufgefunden. Durch Oxydation geht die Glucose in Zuckersäure, die Galactose in Schleimsäure über, eine Eigenschaft, die wegen der schweren Löslichkeit der Schleimsäure zur Identifizierung der Lactose dienen kann. Durch ein besonderes im Darm vorkommendes Ferment, die *Lactase* (s. S. 267), wird sie in die beiden Monosaccharide gespalten. Nach dieser vorbereitenden Spaltung kann sie auch



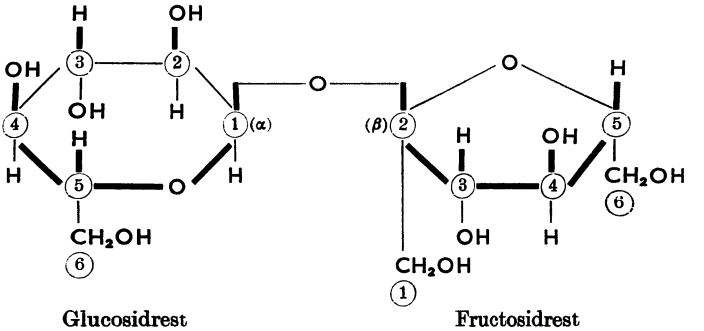
Lactose

vergoren werden. In der Frauenmilch sind jüngst zwei Isomere der Lactose die *Gynolactose* und die *Allolactose* aufgefunden worden, deren Struktur aber noch nicht bekannt ist.

Saccharose oder *Rohrzucker* ist ein im Pflanzenreich sehr häufig vorkommender Zucker, der aus α-Glucose und β-Fructose aufgebaut ist, und zwar nach dem Trehalosetyp der Disaccharidbildung: er ist also ein α-Glucosido-β-Fructosid. Die Glucose liegt in der Pyranose-, die Fructose in der Furanoseform vor. Der Rohrzucker reduziert nicht und kann auch kein Osazon bilden; er wird aber von Hefe vergoren, weil er vorher fermentativ in Glucose und Fructose gespalten wird. Dieses Ferment, *Invertin* (Invertase, Saccharase) genannt (s. aber S. 268), kommt auch im Darm vor und spaltet den in der Nahrung enthaltenen, im wesentlichen

zur Süßung zugesetzten Rohrzucker. Trotzdem findet sich gelegentlich eine alimentär bedingte Ausscheidung von Rohrzucker im Harn.

Rohrzucker dreht die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts, das bei seiner Aufspaltung entstehende Gemisch aus Glucose und Fructose



Saccharose

wegen der höheren entgegengerichteten spezifischen Drehung der Fructose nach links. Man nennt diese Umkehr der Drehungsrichtung *Inversion* und die Mischung von Glucose und Fructose, die sie verursacht, *Invertzucker*. Bienenhonig und Kunsthonig sind Invertzucker. Der außerordentlich süße Geschmack des Honigs beruht auf Fructose, die von allen bekannten Zuckern die stärkste Süßkraft hat.

2. Trisaccharide und Tetrasaccharide.

Auch die höheren Oligosaccharide finden sich in erster Linie im Pflanzenreich. Bei tierischen Lebewesen ist ihr Vorkommen noch nicht mit Sicherheit erwiesen, jedoch ist anzunehmen, daß höhere Oligosaccharide der Glucose beim Abbau des Glykogens entstehen können. Das wichtigste pflanzliche Trisaccharid ist die *Raffinose*, ein Galactosido-glucosido-fructosid. Die Struktur einiger bekannt gewordener Tetrasaccharide ist noch nicht geklärt.

e) Polysaccharide.

1. Struktur der Polysaccharide.

Durch sehr häufige Wiederholung der glucosidischen Verknüpfung zweier Monosaccharidmoleküle gelangt man zu immer höher molekularen Oligosacchariden und schließlich zu Stoffen von sehr erheblicher Molekülgröße. Wegen dieses Aufbaus aus vielen Monosacchariden werden sie als Polysaccharide bezeichnet.

Dem tierischen und pflanzlichen Organismus dienen sie entweder als Gerüst- oder als Reservesubstanzen. Daneben gibt es Polysaccharide, die vielleicht beide Aufgaben erfüllen, also eine doppelte funktionelle Bedeutung haben. Zu den Gerüststoffen gehört die Cellulose, zu den Reservestoffen die Stärke, das Glykogen und das Inulin. Manche Polysaccharide liefern bei der Spaltung nicht dieselbe, sondern zwei oder mehr verschiedene Arten von Monosacchariden; so finden sich häufig nebeneinander Hexose und Pentose. Wahrscheinlich sind aber solche Polysaccharide Gemische aus mehreren in sich einheitlich gebauten Stoffen.

Die Polysaccharide unterscheiden sich von den Ausgangsstoffen, aus denen sie aufgebaut sind, sehr wesentlich. So haben sie keinen süßen Geschmack, sind in Wasser nur schwer oder gar nicht löslich und zeigen

weder makroskopisch noch mikroskopisch eine krystallinische Struktur. Chemisch sind sie durch das Fehlen der Reduktion und der Osazonbildung von den niederen Zuckern verschieden.

An sich wird ebenso wie bei der Entstehung der Oligosaccharide auch bei der Bildung der Polysaccharide ein Molekül Wasser weniger abgespalten als der Zahl der sich vereinigenden Monosaccharidmoleküle entspricht. Da aber diese Zahl sehr hoch ist, so kann man ihnen — wenn sie sich aus Hexosen aufbauen — die Formel $(C_6H_{10}O_5)_n$ zuschreiben.

Bei der Untersuchung der verschiedenen Polysaccharide interessiert vor allen Dingen die Frage, wie groß ihre Moleküle sind, welchen Wert also die Zahl n der vorstehenden Formel hat und fernerhin ist von Interesse die Art der Verknüpfung der Monosaccharide zum Polysaccharid.

Die zur Bestimmung des Molekulargewichtes üblichen Verfahren sind nur unter gewissen Voraussetzungen zuverlässig. Bei der chemischen und der biologischen Aufspaltung der Polysaccharide sind zwar gut definierte Abbauprodukte oder deren Derivate erhalten worden, aber die Molekülgröße ist damit ebensowenig bestimmt wie die Art der Vereinigung der Monosaccharidmoleküle zum Polysaccharidmolekül. Ebenso gibt es auch andere Stoffe, natürlich vorkommende und künstlich hergestellte, die ebenfalls aus einer Vielzahl kleinerer Bausteine gleicher Art bestehen. Man bezeichnet alle solche Stoffe als *hochpolymere Stoffe*. Die Forschungen über Bau und Größe dieser Stoffe haben in den letzten Jahren, was die Feststellung der Molekulargewichte angeht, wenigstens größenordnungsmäßig zum Ziel geführt, über den feineren Aufbau der Moleküle gehen die Ansichten noch auseinander.

Nach der einen Ansicht, die von K. H. MEYER und MARK vertreten wird, sind die Polysaccharide in ihren Lösungen gar nicht bis zu Teilchen von Molekülgröße aufgeteilt, sondern eine ganze Reihe eigentlicher Moleküle werden durch besondere Kräfte zu einem größeren Komplex zusammengefaßt, den man als *Micelle* bezeichnet. Die in der Micelle zusammengefaßten Moleküle sind, wie für Einzelmoleküle üblich, durch Absättigung freier Valenzen zwischen den Atomen, also durch *Hauptvalenzbindung*, aufgebaut. Die Kräfte hingegen, die die Moleküle zur Micelle zusammenfassen, sind eher als Restvalenzen zu bezeichnen. Man kann sie den Kräften vergleichen, die in einem Gase die Gasmoleküle zur gegenseitigen Anziehung bringen (VAN DER WAALSsche Kräfte, s. S. 122). Man nennt diese Erscheinung auch *Molkohäsion*, womit ausgedrückt werden soll, daß die Vereinigung nicht zu einer festen chemischen Bindung, sondern zu einer gegenseitigen Anheftung führt, die unter geeigneten Bedingungen wieder getrennt werden kann. In einem Gasraum sind diese Kräfte verantwortlich für die Abweichungen der Gase von den idealen Gasgesetzen bei bestimmten Druck- und Temperaturbedingungen.

Genau so wie die Molkohäsion zwischen verschiedenen Gasmolekülen aufgehoben werden kann, so läßt sich auch unter geeigneten Bedingungen der Verband der Micelle in die ihn aufbauenden Moleküle auflösen, ohne daß die Moleküle selber irgendwelche Veränderungen erfahren. Man erkennt dabei, daß diese Moleküle zwar prinzipiell den gleichen Aufbau, aber verschiedene Größe haben. *Die Micelle faßt also durch Molkohäsion eine ganz verschiedene Zahl von Molekülen vom gleichen Bautyp aber von verschiedener Größe zusammen.* Alle diese Einzelmoleküle sind aufgebaut aus den einfachen Bausteinen, die uns die Aufspaltung der Polysaccharide in die Hand gibt, aus einfachen Monosacchariden, aber die Zahl der zum

Polysaccharidmolekül vereinigten niederen Zucker ist nicht konstant. Es verliert also der klassische Molekülbegriff bei diesen Stoffen seinen Sinn.

Durch diese Vorstellung können wir uns erklären, daß die Bestimmung des Molekulargewichtes bei den Hochpolymeren zu unbefriedigenden Ergebnissen führt und daß man für Gewicht und Größe der einzelnen durch Molkohäsion zur Micelle zusammengefaßten Moleküle höchstens Durchschnittswerte ermitteln kann. Aber die zweite Frage, in welcher Weise die kleinsten Bausteine zu dem Molekül des Polysaccharids aufgebaut sind, ist damit noch nicht beantwortet. Die mit chemischen oder fermentativen Methoden erhaltenen Ergebnisse weisen zwar auf die Disaccharide als kleinere Struktureinheiten der Polysaccharide hin, aber bei der weiteren chemischen Bearbeitung des Problems der Zusammenfügung der Disaccharide, ergaben sich zunächst große Schwierigkeiten.

Die Erweiterung unserer Kenntnisse auf diesem Gebiet ist der Anwendung der *Röntgenspektrographie* zu danken. Durchleuchtet man einen Stoff von krystallinem Gefüge mit Röntgenstrahlen, so erfahren diese wegen der gitterförmigen Anordnung der Bausteine im Krystall eine Beugung, die der Beugung des sichtbaren Lichtes an einem Beugungsgitter entspricht, und es kommt zu Interferenzerscheinungen. Aus der Lage der Interferenzen lassen sich Rückschlüsse ziehen auf die Entfernung der Punkte im Krystallgitter und damit auf den Abstand und die Lage der Atome in einem krystallisierten Stoff (s. Abb. 8, S. 124). Aus Untersuchungen an Stoffen bekannter Natur hat sich die räumliche Ausdehnung der verschiedenen Atome ermitteln lassen. Man schreibt ihnen eine kugelförmige Wirkungssphäre zu, die für das C-Atom z. B. etwa 1,5 ÅE (1 ÅE = 1 Ångströmeinheit = 0,1 mμ) beträgt. Bei Anwendung der Röntgenspektroskopie auf Cellulosefasern erhielt man auch Interferenzerscheinungen, die Cellulose hat danach also eine krystalline Struktur. Die Ausmessung der „Faserdiagramme" führte zu dem Schluß, daß in der Cellulosefaser ein Elementarkörper vorgebildet sein muß, der eine Längenausdehnung von etwa 10 ÅE hat. Versucht man Modelle zu konstruieren, auf die sich die Versuchsdaten anwenden lassen, so sind sie nur mit der Annahme zu vereinigen, daß in der Cellulose Cellobiosereste vorgebildet sind. Das Projektionsbild eines solchen Cellobioserestes zeigt die Abb. 2, in der die C-Atome durch dick umrandete, die O-Atome durch doppelt umrandete Kreise wiedergegeben sind. Der Deutlichkeit der Darstellung wegen sind die H-Atome (vgl. die Strukturformel der Cellobiose S. 24) fortgelassen.

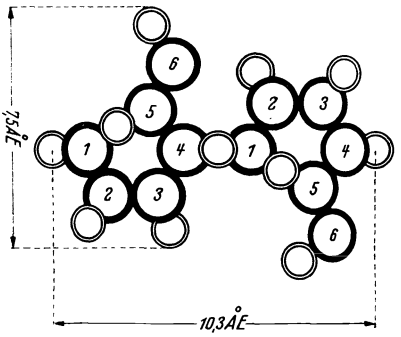
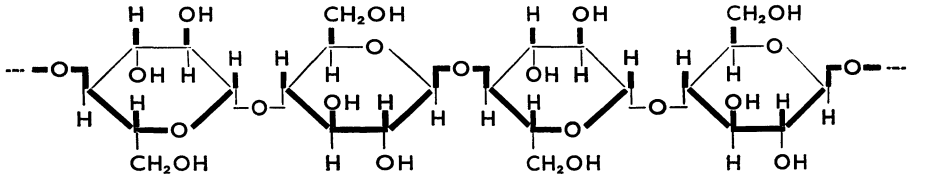


Abb. 2. Modell des Cellobioserestes. Die Nummern bezeichnen die C-Atome der beiden Glucoseringe. Die doppelt umrandeten Ringe sind die Sauerstoffatome. (Nach MEYER und MARK.)

Diese Deutung der Röntgenbefunde führt zu dem Schluß, daß das kleinste Strukturelement der Cellulose nicht die Glucose, sondern die Cellobiose ist. Das Cellulosemolekül muß sich danach, wie die nachstehende Formel zeigt, durch immer wiederholte kettenförmige Aneinanderfügung von Cellobioseresten aufbauen. Die Zahl der Cellobiosereste einer Hauptvalenzkette der Cellulose kann durch die Röntgenanalyse nicht angegeben werden, sie beträgt aber mindestens 300. Das eine Endglied der

Hauptvalenzkette muß eine freie Aldehydgruppe tragen. Wenn die Cellulose und die anderen Polysaccharide nicht, wie eigentlich zu erwarten wäre, reduzierend wirken, so könnte das dadurch zu erklären sein, daß die eine reduzierende Gruppe im Verband des größeren Moleküls nicht nachzuweisen ist. Aber auch eine andere Deutung erscheint möglich. Nach K. H. MEYER liegen die Ketten in einer Micelle nicht gleich-, sondern gegensinnig. Es könnten sich also zwei Ketten durch Ringschluß miteinander vereinigen.

Die Hauptvalenzketten sind für sich allein nicht existenzfähig, sondern lagern sich in wechselnder Zahl, anscheinend zu 40 bis 60, durch zwischenmolekulare Kräfte zur Micelle zusammen. Das scheinbare Molekulargewicht einer Micelle, auch als „Molatgewicht" bezeichnet, muß also mehrere Millionen betragen.

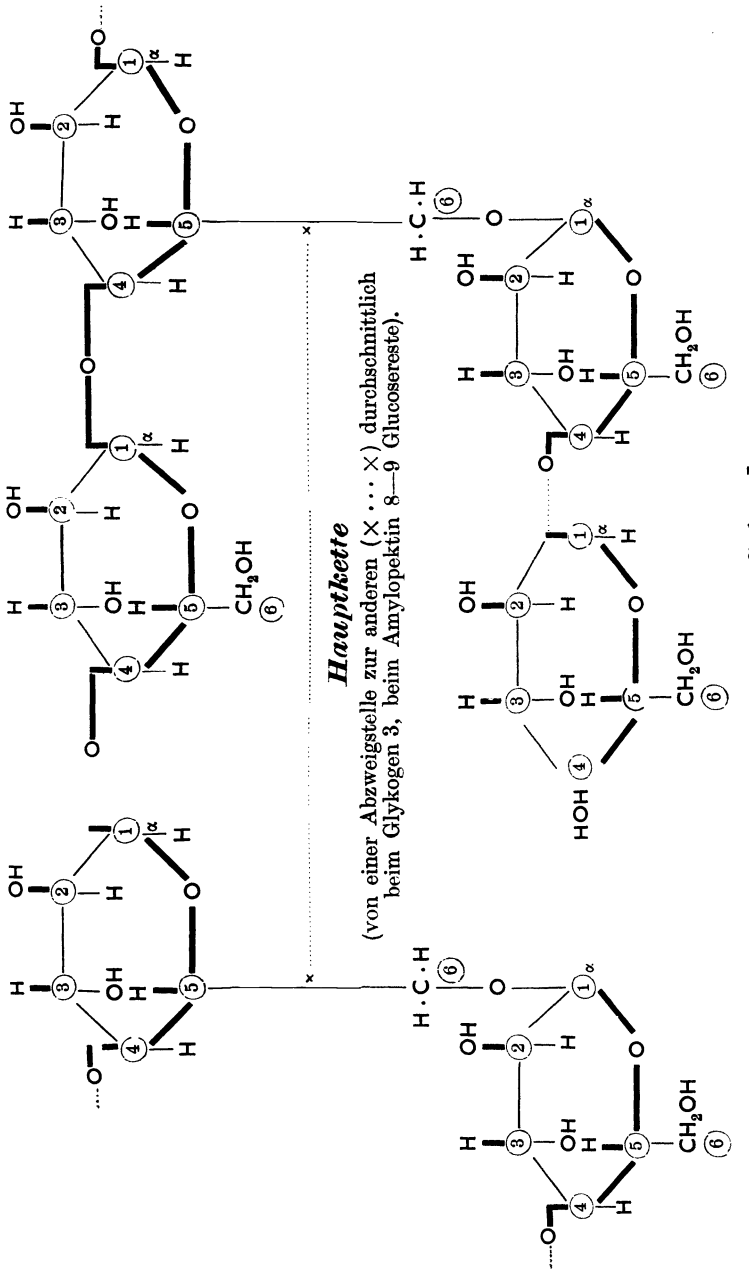


Celluloseformel

Gegenüber diesen Ergebnissen der Röntgenanalyse haben chemische und physikalisch-chemische Untersuchungen STAUDINGER zu grundsätzlich abweichenden Vorstellungen geführt. Ausgehend von künstlich hergestellten Hochpolymeren wurden Methoden entwickelt, die es gestatten, auch aus osmotischen und aus Viskositätsmessungen Rückschlüsse auf das Molekulargewicht der untersuchten Stoffe zu ziehen. Dabei ergab sich, daß von einem bestimmten Polymerisationsgrade an die Einzelmoleküle der Hochpolymeren kolloidale Eigenschaften annehmen und daß die Änderung der Viskosität ihrer Lösungen zur Molekülgröße in gesetzmäßigen Beziehungen steht (s. a. S. 151, 153). Die künstlich hergestellten Hochpolymeren müssen, wie sich aus der Viskosität ihrer Lösungen ergibt, in Form von langgestreckten, fadenförmigen *Makromolekülen* gelöst sein. Die Anwendung der gleichen Methoden auf die hochpolymeren Naturstoffe ergibt für die Cellulose genau das gleiche Bild. *Auch bei der Cellulose ist die kleinste Struktureinheit das Makromolekül und nicht die Micelle.* Diese Behauptung stützt sich sowohl auf Messungen an Lösungen der Cellulose als auch ihrer Derivate. Der Polymerisationsgrad der Cellulose wird durch chemische Umsetzungen, z. B. durch Überführung in die Acetate oder Nitrate nicht verändert, vielmehr läßt sich aus diesen Derivaten die Cellulose unverändert regenerieren. Die Existenz von Micellen wird auf Grund dieser Versuche für ausgeschlossen gehalten, weil die Micellarkräfte der freien Cellulose von denen ihrer Derivate verschieden sein müßten. Auch nach STAUDINGER ist bei den Hochpolymeren der klassische Molekülbegriff nicht haltbar, weil der Polymerisationsgrad nicht für alle Makromoleküle der gleiche ist. Alle Bestimmungen ergeben vielmehr nur Mittelwerte. Nach den neuesten Bestimmungen ist die Cellulose ein Fadenmolekül mit einem Polymerisationsgrad bis zu mehreren Tausend.

Der *Feinbau der Stärke und des Glykogens* ist anscheinend in jüngster Zeit wenigstens in den Grundzügen aufgeklärt worden. Zieht man in Betracht,

daß Stärke sowohl wie Glykogen bei der enzymatischen Aufspaltung ebenfalls zu einem Disaccharid, der Maltose, zerfallen, so erscheint der Schluß



Schematischer Aufbau des Amylopektins und des Glykogens.

berechtigt, daß auch in diesen für die Physiologie der Tierwelt und des Menschen so wichtigen Stoffe ein Disaccharid vorgebildet ist. Chemische und physikalisch-chemische Untersuchungen haben zu der Vorstellung geführt,

daß in ihnen nicht fadenförmige, sondern kugelförmige Kolloidmoleküle vorliegen, die, das gilt besonders für das Glykogen, noch einen wesentlich höheren Polymerisationsgrad haben als die Cellulose (STAUDINGER). Dabei ist allerdings zu beachten, daß, wie weiter unten näher geschildert wird, die Stärke aus zwei verschiedenen Fraktionen zusammengesetzt ist, der Amylose und dem Amylopektin. Die Amylose besteht wie die Cellulose aus unverzweigten Ketten. Das Amylopektin ist dagegen ebenso wie das Glykogen aus verzweigten Ketten aufgebaut, so daß die Moleküle dieser beiden Polysaccharide einen dreidimensionalen Bau haben. Der Unterschied zwischen Glykogen und Amylopektin besteht anscheinend im wesentlichen in der Zahl der Glucosemoleküle in den Seitenketten und zwischen den Verzweigungsstellen in der Hauptkette.

Die Molekülverzweigung geschieht durch α-glucosidische 1-6-Bindungen zwischen dem C-Atom 6 eines der Glucosemoleküle der Hauptkette und dem C-Atom 1 eines Glucoserestes der Seitenkette. Es kommt also eine Struktur zustande, wie sie etwa im Formelbild (S. 29) angedeutet ist.

Es ist nicht unwahrscheinlich, daß am strukturellen Aufbau von Amylopektin und Glykogen die Phosphorsäure maßgeblich beteiligt ist. Dafür könnte die Beobachtung sprechen, daß sich aus der Stärke die Phosphorsäure enzymatisch viel leichter abspalten läßt, wenn sie durch vorhergehende Einwirkung von Amylase weitgehend abgebaut ist (s. auch S. 266).

2. Stärke *(Amylum)*.

Die Stärke ist das wichtigste pflanzliche Reservekohlehydrat und spielt als solches für die Ernährung des Menschen und der Tiere die größte Rolle, da der Kohlehydratbedarf der höheren Lebewesen überwiegend durch Stärke gedeckt wird. Die Vorstufe der Stärke in der Pflanze ist die Glucose. Sie wird in den grünen Blättern unter Mitwirkung des Chlorophylls aus Kohlensäure und Wasser aufgebaut, wobei die Art und Weise, in der das Chlorophyll diese Aufgabe durchführt, noch nicht ganz bekannt ist. Mit Sicherheit steht fest, daß dem Magnesium, das den inneren Kern des Chlorophylls bildet (s. S. 108), bei dieser Reaktion eine entscheidende Bedeutung beigemessen werden muß. Man hat fernerhin Anhaltspunkte dafür, daß das erste aus Kohlendioxyd entstehende Reduktionsprodukt der Formaldehyd ist:

$$CO_2 + H_2O = H \cdot C\begin{matrix} \diagup\!\!\diagup O \\ \diagdown H \end{matrix} + O_2$$

Da Formaldehyd die Formel CH_2O hat, könnte durch Polymerisation von 6 Formaldehydmolekülen ein Molekül Hexose entstehen. Die Hexose wird schon am Orte ihrer Entstehung zu Stärke aufgebaut, späterhin wieder aufgelöst und zu Depots in Samen, Wurzeln oder Knollen transportiert, um dort erneut in Stärke verwandelt und in Form von Körnern abgelagert zu werden. Die Stärken verschiedener Herkunft zeigen in ihrer mikroskopischen Struktur und auch in ihrem Verhalten gewisse Differenzen.

Das Stärkekorn ist in seinem Bau nicht homogen, sondern es lassen sich aus ihm zwei verschiedene Stärkefraktionen gewinnen, die *Amylose* und das *Amylopektin*. Beide Fraktionen sind im Stärkekorn räumlich voneinander getrennt, das Amylopektin ist die Hüllsubstanz, die Amylose liegt im Inneren des Korns. Der Anteil des Amylopektins an der Stärke beträgt mehr als 80%. Auch in chemischer und physikalischer Hinsicht bestehen erhebliche Unterschiede zwischen den beiden Stoffen.

Die *Amylose* löst sich ohne Quellungserscheinungen in Wasser auf, gibt also beim Erwärmen mit Wasser nicht den typischen Stärkekleister, dagegen ist sie für die Blaufärbung von Stärke beim Zusatz von Jodlösungen verantwortlich. Amyloselösungen lassen sich durch einfache Dialyse von allen Elektrolytbeimengungen befreien.

Das *Amylopektin* quillt im Gegensatz zur Amylose in Wasser auf und bildet deshalb beim Erwärmen mit Wasser den Stärkekleister, der beim Stehen gelatiniert, also fest wird. Mit Jod reagiert Amylopektin unter Violett- oder Braunfärbung. Bei der Jodreaktion auf Stärke tritt diese Färbung aber zurück, weil Jod zunächst mit der Amylose unter Blaufärbung reagiert. Amylopektin hat eine negative elektrische Ladung und wandert daher im elektrischen Feld zum positiven Pol. Die Ionisierung beruht auf dem Gehalt an Calcium- und Kaliumionen sowie an Phosphorsäure. Die anorganischen Stoffe werden durch einfache Dialyse nicht entfernt, hierzu bedarf es vielmehr der Elektrodialyse.

Neuerlich haben sich, wie schon S. 30 angeführt, Anhaltspunkte dafür ergeben, daß Amylose und Amylopektin in ihrem strukturellen Aufbau verschieden sind. Die Amylose ist ein polymerhomologes Gemenge unverzweigter Ketten mit Molekulargewichten zwischen 10000 und 100000, das Amylopektin besteht dagegen aus verzweigten Ketten, deren Molekulargewicht zwischen 50000 und 1000000 liegen.

Die Phosphorsäure ist im Amylopektin in esterartiger Bindung enthalten; wird sie durch Säure oder Lauge abgespalten, so verliert das Amylopektin seine Kleisterfähigkeit. Durch einfachen Zusatz von Phosphat kann diese nicht wieder hergestellt werden, wohl aber durch Wiederanlagerung unter Esterbildung. Auf diesem Wege läßt sich auch Amylose in eine kleisterbildende Substanz umwandeln. Beim enzymatischen Abbau der Kartoffelstärke entsteht eine Tetrasaccharidphosphorsäure, aus der durch Säurehydrolyse Glucose-6-monophosphorsäure gewonnen werden konnte. Damit dürfte einwandfrei erwiesen sein, daß die Phosphorsäure in esterartiger Bindung im Stärkemolekül vorkommt und nicht als Beimengung. Der P-Gehalt des Amylopektins beträgt im übrigen nur 0,075%.

Bei Hydrolyse durch Säure oder aufeinanderfolgende Wirkung der Fermente *Amylase* und *Maltase* wird Stärke quantitativ in Glucose aufgespalten. Bei dieser Spaltung wird eine Reihe von höher- und niedermolekularen Zwischenstufen durchlaufen. Von diesen ist aber nur eine einzige chemisch genau definiert: die alleinige Einwirkung von Amylase bringt die Spaltung der Stärke auf der Stufe des Disaccharids Maltose zum Stillstand. Dieser Befund ist für unsere Vorstellungen vom Aufbau des Stärkemoleküls von größter Wichtigkeit.

Als Zwischenstufen zwischen der Stärke und der Maltose treten eine ganze Reihe von Stoffen nicht genau zu ermittelnder Zusammensetzung auf, die **Dextrine,** die auch bei Einwirkung von Säure auf Stärke gebildet werden. Auch die Dextrine sind natürlich aus Glucose aufgebaut, die Zahl der sie aufbauenden Glucosemoleküle ist ebensowenig bekannt wie bei der Stärke; jedoch sind sie von sehr verschiedener Molekülgröße und daher lediglich als intermediäre Abbauprodukte der Stärke von teilweise noch recht erheblichem Molekulargewicht zu definieren. Ein wichtiger Unterschied gegenüber der Stärke besteht darin, daß auch die höchstmolekularen Dextrine bereits positive Reduktionsproben geben. Die höchsten Dextrine, die *Amylodextrine*, zeigen noch die für Stärke typische Blaufärbung mit Jod; die nächste Stufe des Abbaus, die *Erythrodextrine*, färbt sich mit Jod rot bzw. braun, während die niedermolekularen *Achroodextrine* keine Farbreaktion mit Jod mehr aufweisen. Der Abbau- und Spaltungsweg der Stärke läßt sich demnach schematisch folgendermaßen wiedergeben:

Stärke → Amylodextrine → Erythrodextrine →
Achroodextrine → Maltose → Glucose.

Im Bacillus macerans findet sich ein Ferment, das Stärke unter gleichzeitiger Bildung von Aceton vergärt. Bei der Aufarbeitung des Gärgutes ließ sich eine Reihe von niederen, krystallisierenden Dextrinen gewinnen, die als *Polyamylosen* bezeichnet werden und als polymere Anhydride aus Di- und Trisacchariden *(Dihexosane* und *Trihexosane)* aufgefaßt werden. Ob sie auch beim tierischen Stärkeabbau auftreten, ist zweifelhaft, da sie durch Maltase nicht zu Traubenzucker hydrolysiert werden. Jedoch scheint es so, als ob beim Abbau der Amylose überwiegend aus zwei Einheiten aufgebaute Spaltstücke (Maltose), beim Abbau des Amylopektins größtenteils dreigliedrige Stoffe (Amylotriosen) gebildet würden.

3. Glykogen.

Im tierischen Organismus und ebenso auch in der Hefe findet sich ein mit der Stärke sehr nahe verwandtes Polysaccharid, das Glykogen, das funktionell ebenso wie die Stärke als Reservekohlehydrat zu betrachten ist. Der Tierkörper enthält es in nahezu allen Zellen, besonders reichlich in der Leber und in der Muskulatur. Durch Mästung mit Kohlehydraten gelingt es bei Versuchstieren vorübergehend den Glykogengehalt der Leber auf sehr hohe Werte zu bringen, in der Hundeleber wurden bis zu 20% der feuchten Substanz an Glykogen gefunden.

Bei der Hydrolyse verhält sich Glykogen genau so wie Stärke: durch Säure wird es zu d-Glucose, durch Amylase zu Maltose abgebaut. Glykogenlösungen färben sich mit Jod braun. Mit Wasser quillt Glykogen zunächst auf, dann bildet es eine opalescierende kolloidale Lösung. Ebenso wie Stärke enthält Glykogen, und zwar in wesentlich höherer Konzentration, Phosphorsäure; es läßt sich gleichfalls in zwei Fraktionen aufteilen, die aber im Gegensatz zu den Stärkefraktionen beide P-haltig sind. Von den beiden Glykogenfraktionen ist die eine auch leicht löslich und nicht kleisternd, die andere schwerlöslich und kleisternd. Abweichend von den Verhältnissen bei der Fraktionierung der Stärke hat die nichtkleisternde Fraktion den höheren P-Gehalt. Sie macht etwa 80% des Glykogens aus.

4. Cellulose.

Die Cellulose ist die wesentlichste Stützsubstanz pflanzlicher Gewebe. Im Tierreich wurde sie lediglich als Baustoff der Tunicaten gefunden (Tunicin). Nahezu rein kommt Cellulose in der Baumwolle vor. Aus besonders gut gereinigter Cellulose besteht das Filtrierpapier. Über ihren feineren Bau s. S. 27. Gewöhnlich ist die Cellulose, vor allem im Holz, von mancherlei anderen ähnlich gebauten Stoffen, in erster Linie pentosehaltigen Polysacchariden, begleitet. Sie wird durch Säuren in d-Glucose zerlegt und durch aufeinanderfolgende Wirkung der Fermente *Cellulase* und *Cellobiase* über das Disaccharid *Cellobiose* ebenfalls zu d-Glucose aufgespalten. Die beiden Fermente kommen in den Geweben des Menschen oder der höheren Tiere nicht vor, sind dagegen bei Bakterien weit verbreitet und finden sich auch in den Sekreten des Darmkanals niederer Tiere. Da cellulosespaltende Bakterien auch im menschlichen und tierischen Darmkanal symbiotisch leben, besteht die Möglichkeit, daß durch ihre Tätigkeit der Wirtsorganismus einen gewissen Teil der in der Cellulose gespeicherten Energie verwerten kann, ja der Wiederkäuer ist bekanntlich auf einen derartigen Weg der Energiezufuhr angewiesen.

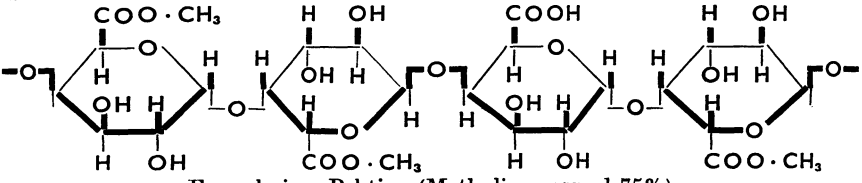
5. Sonstige Polysaccharide.

Ein eigenartiger polysaccharidartiger Körper, der schon oben erwähnt wurde, ist das *Chitin*, bei dessen Spaltung neben dem Aminozucker *Chitosamin* eine äquimolekulare Menge *Essigsäure* erhalten wird. Das Chitosamin liegt also im Chitin als Acetat vor; die Essigsäure ist an die Aminogruppe

gebunden: Acetylchitosamin ist die kleinste Baueinheit des Chitins. Durch chemische Aufspaltung ist aus Chitin *Chitobiose* erhalten worden, die aus zwei Molekülen Chitosaminacetat besteht, also analog der Maltose oder Cellobiose gebaut ist. Das Chitin dient in der Tierwelt den Insekten und Crustaceen als Stützsubstanz; auch in manchen Pflanzen wird es gefunden und ebenfalls als Stützsubstanz verwertet.

Die übrigen Polysaccharide sind für eine physiologische Betrachtung ohne größere Bedeutung. Von ihnen seien nur kurz erwähnt das *Inulin*, ein Polysaccharid aus Fructose, das in Dahlienknollen vorkommt, fernerhin der *Agar-Agar*, ein Polysaccharid aus Galactose, das in der Bakteriologie bei der Herstellung von Bakteriennährböden häufig angewandt wird. Ein gewisses allgemeines Interesse haben schließlich auch die *Hemicellulosen*, weil sie funktionell wahrscheinlich eine Übergangsstufe zwischen den Reservestoffen und den Stützsubstanzen unter den Polysacchariden sind. Da sie gewöhnlich mit den Cellulosen vergesellschaftet sind und außerdem in ihnen Gemische verschiedener Polysaccharide vorliegen, ist ihre Erforschung methodisch sehr schwierig. Man hat bisher u. a. aus Mannose aufgebaute *Hexosane* und aus Xylose bestehende *Pentosane* isolieren können. Auch zahlreiche pflanzliche Gummiarten sind Pentosane.

Zu den Polysacchariden kann man wegen ihres prinzipiell ähnlichen Baues und ihrer Beziehungen zu den Kohlehydraten auch die *Pektine* rechnen. Dies sind Stoffe, die im Pflanzenreich weit verbreitet sind und dort besonders in Früchten und Wurzeln aber auch in grünen Blättern vorkommen. Sie enthalten Galacturonsäure (Ehrlich), die nach Schneider mehr oder weniger weitgehend methyliert ist. Nach Schneider sind die reinen Pektine Polymerisationsprodukte eines derartigen Grundkörpers. Sie lassen sich etwa folgendermaßen formulieren:



Formel eines Pektins (Methylierungsgrad 75%).

Schrifttum.

Haworth, W. N.: Die Konstitution der Kohlehydrate. Deutsche Übersetzung. Dresden 1932. — Kratky, O. u. H. Mark: Anwendung physikalischer Methoden zur Erforschung von Naturstoffen. Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe, Bd. 1. Berlin 1938. — Meyer, K. H. u. H. Mark: Der Aufbau der hochmolekularen organischen Naturstoffe. Leipzig 1930. — Micheel, F.: Chemie der Zucker und Polysaccharide. Leipzig 1939. — Staudinger, H.: Die hochmolekularen organischen Verbindungen. Berlin 1932. — Zur Entwicklung der Chemie der Hochpolymeren. Berlin 1937.

B. Fette, Wachse, Phosphatide und Cerebroside.

Wegen einer Reihe gemeinsamer Eigenschaften, so insbesondere wegen der Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln wie Benzin, Benzol, Äther, Aceton und Tetrachlorkohlenstoff, die deshalb auch als „Fettlösungsmittel" bezeichnet werden, faßt man eine Anzahl in ihrer chemischen Struktur nur sehr entfernt miteinander verwandter Stoffe zusammen, die eigentlichen **Fette** (auch *Neutralfette* genannt) und die **Lipoide.** Manche Lipoide haben mit den Fetten nur noch das Löslichkeitsverhalten gemeinsam, während ihr chemischer Aufbau gänzlich von ihnen abweicht. Auf Grund der Unterschiede in der Konstitution der Fett- und Lipoidstoffe kommt man zu folgender Einteilung:

1. Fette,
2. Wachse,
3. Phosphatide,
4. Cerebroside,
5. Sterine,
6. Carotinoide.

Die Sterine und Carotinoide, deren strukturelle Verwandtschaft mit den übrigen Lipoiden nur eine sehr lockere ist, sollen in besonderen Kapiteln behandelt werden, dies auch deshalb, weil beide Gruppen Stoffe enthalten, die selber eine hohe biologische Wirksamkeit haben oder in Stoffe von hoher spezifischer Wirkung übergeführt werden können.

Fette und Lipoide sind im Pflanzenreich sehr weit verbreitet. Auch im tierischen Organismus spielen sie eine sehr wichtige Rolle. Sie finden sich in allen Körperzellen, allerdings in sehr verschiedenen Konzentrationen. Die höchsten Werte, bis zu 65% des frischen Organs, findet man im Knochenmark. Fette und Lipoide haben eine doppelte funktionelle Bedeutung. Die Neutralfette dienen in ähnlicher Weise wie die Polysaccharide, wenn auch nicht so unmittelbar wie sie, als leicht verfügbare Energiereserven. In ausgedehnten Depots, vor allem im Unterhautzellgewebe und in der Bauchhöhle, wird bei einem Überangebot an Nahrungsstoffen der Energieüberschuß in Form von Neutralfett abgelagert. Bei eintretendem Bedarf, also dann, wenn die Nahrungszufuhr nicht zur Deckung des Energieverbrauches ausreicht, werden diese Reserven mobilisiert und dem Stoffwechsel zur Verfügung gestellt.

Diesem Teil des Körperfettes, dem *Depotfett*, steht das *Organfett* gegenüber, das zum überwiegenden Teil nicht aus Neutralfetten, sondern aus Lipoiden besteht. Seine funktionelle Bedeutung ist von der des Depotfettes völlig verschieden; es ist als integrierender Bestandteil der Zellstruktur ein unentbehrliches Bauelement des Körpers. Wenn der Bestand an Depotfett starken, von äußeren und inneren Faktoren abhängigen Schwankungen unterworfen ist, so halten die Organe das zu ihrer Struktur gehörige Organfett zäh fest. Es erfährt also bei veränderter Funktion oder Ernährung keine oder nur geringfügige Mengenänderungen.

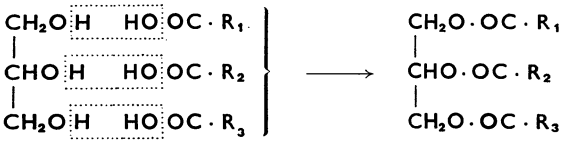
Auch in chemischer Hinsicht sind die beiden Arten des Fettvorkommens, die verschiedene funktionelle Aufgaben haben, nicht identisch. Dieser Unterschied beruht nicht nur, wie schon angedeutet, darauf, daß das eine überwiegend aus Neutralfetten, das andere aus Lipoiden besteht. Das Depotfett hat eine relativ unspezifische Zusammensetzung, die sogar in weitem Umfange von der Art des mit der Nahrung zugeführten Fettes abhängig ist. Das Organfett ändert demgegenüber seine Zusammensetzung bei Änderung des Nahrungsfettes sehr viel weniger (s. S. 351), und es ist überdies von Tierart zu Tierart und wahrscheinlich von Organ zu Organ verschieden, ein Befund, der deutlich auf seine ganz anders geartete biologische Funktion hinweist.

a) Fette.

Ebenso wie die Kohlehydrate sind auch die Fette ausschließlich aus C, H und O aufgebaut, aber nach einem ganz anderen Prinzip. Fette sind nicht einfache, sondern zusammengesetzte Verbindungen, sie lassen sich also leicht in kleinere Moleküle aufspalten, die andere Eigenschaften haben als die ungespaltenen Fettmoleküle. Nimmt man diese Aufspaltung durch Einwirkung von Alkalien vor, so erhält man die betreffenden *Alkalisalze höherer Fettsäuren*, die Seifen und den dreiwertigen Alkohol *Glycerin*. Nach dem Ergebnis der Verseifung sind also *die Neutralfette Glycerinester höherer Fettsäuren*.

Bei der Entstehung der Fette ist die Möglichkeit der vollständigen oder partiellen Veresterung der alkoholischen Gruppen des Glycerins

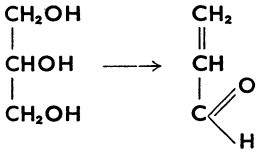
gegeben. Die natürlich vorkommenden Fette bestehen nahezu ausschließlich aus Glyceriden, die drei Fettsäurereste enthalten, sie sind *Triglyceride.*



Glycerin 3 Mol Fettsäure Triglycerid

Die alkoholischen Gruppen können mit der gleichen, können aber auch mit verschiedenen Fettsäuren verestert sein, allerdings überwiegen im allgemeinen die Glyceride mit verschiedenen Fettsäuren. Triglyceride haben ein asymmetrisches C-Atom, wenn sie drei verschiedene Fettsäuren enthalten oder wenn die beiden primären Alkoholgruppen des Glycerins mit verschiedenen Fettsäuren verestert sind.

Der Nachweis des *Glycerins* als Bestandteil der Fette gelingt in einfacher Weise durch Einwirkung wasserentziehender Mittel in der Wärme (z. B. durch Kaliumbisulfat), wobei Glycerin in *Acrolein* umgewandelt wird:



Glycerin **Acrolein**

Die Fette enthalten sowohl *gesättigte* als auch *in verschieden hohem Grade ungesättigte Fettsäuren.* Von großem biologischen Interesse ist der Befund, daß die natürlich vorkommenden Fette anscheinend ausnahmslos Fettsäuren mit einer geraden Zahl von C-Atomen enthalten. *In den tierischen Depotfetten finden sich überwiegend Fettsäuren mit 16 und 18 C-Atomen, und zwar die gesättigten Säuren* ***Palmitinsäure und Stearinsäure*** *und die ungesättigte* ***Ölsäure.*** Da beim biologischen Abbau der Fettsäuren die Kohlenstoffkette jeweils um zwei Glieder verkürzt wird (s. S. 354f.), sieht man in den niedermolekularen, paarig gebauten Säuren intermediäre Substanzen, die bei der schrittweisen Oxydation der Fettsäuren entstehen. Im Milchfett hat man alle paarig gebauten gesättigten Fettsäuren der allgemeinen Formel $C_nH_{2n+1} \cdot COOH$ von C_4 bis C_{26} aufgefunden und auch alle anderen Fette enthalten wechselnde Mengen der verschiedensten Fettsäuren.

Tabelle 1. Gesättigte Fettsäuren mit gerader C-Atomzahl.

C_4:	$C_3H_7 \cdot COOH$	$CH_3 \cdot (CH_2)_2 \cdot COOH$	**Buttersäure**
C_6:	$C_5H_{11} \cdot COOH$	$CH_3 \cdot (CH_2)_4 \cdot COOH$	**Capronsäure**
C_8:	$C_7H_{15} \cdot COOH$	$CH_3 \cdot (CH_2)_6 \cdot COOH$	**Caprylsäure**
C_{10}:	$C_9H_{19} \cdot COOH$	$CH_3 \cdot (CH_2)_8 \cdot COOH$	**Caprinsäure**
C_{12}:	$C_{11}H_{23} \cdot COOH$	$CH_3 \cdot (CH_2)_{10} \cdot COOH$	**Laurinsäure**
C_{14}:	$C_{13}H_{27} \cdot COOH$	$CH_3 \cdot (CH_2)_{12} \cdot COOH$	**Myristinsäure**
C_{16}:	$C_{15}H_{31} \cdot COOH$	$CH_3 \cdot (CH_2)_{14} \cdot COOH$	**Palmitinsäure**
C_{18}:	$C_{17}H_{35} \cdot COOH$	$CH_3 \cdot (CH_2)_{16} \cdot COOH$	**Stearinsäure**
C_{20}:	$C_{19}H_{39} \cdot COOH$	$CH_3 \cdot (CH_2)_{18} \cdot COOH$	**Arachinsäure**
C_{22}:	$C_{21}H_{43} \cdot COOH$	$CH_3 \cdot (CH_2)_{20} \cdot COOH$	**Behensäure**
C_{24}:	$C_{23}H_{47} \cdot COOH$	$CH_3 \cdot (CH_2)_{22} \cdot COOH$	**Lignocerinsäure**
C_{26}:	$C_{25}H_{51} \cdot COOH$	$CH_3 \cdot (CH_2)_{24} \cdot COOH$	**Cerotinsäure**

Neben den gesättigten Fettsäuren enthalten die Fette auch *ungesättigte Fettsäuren*, von denen die bereits oben erwähnte, einfach ungesättigte

$C_{17}H_{33} \cdot COOH$ **Ölsäure**

die wichtigste ist. Ihre Doppelbindung liegt in der Mitte des Moleküls zwischen den C-Atomen 9 und 10.

Mit der Ölsäure isomer ist die *Elaidinsäure*. Die Ölsäure ist das Cis-, die Elaidinsäure das Transisomere der einfach ungesättigten C_{18}-Säure:

Elaidinsäure Ölsäure

Zur Reihe der Ölsäure ($C_nH_{2n-1} \cdot COOH$) gehört auch

$C_{21}H_{41} \cdot COOH$ **Erucasäure**

Aus der Reihe der doppelt ungesättigten Säuren ($C_nH_{2n-3} \cdot COOH$) sei genannt

$C_{17}H_{31} \cdot COOH$ **Linolsäure**

Dreifach ungesättigt ist

$C_{17}H_{29} \cdot COOH$ **Linolensäure**

Schließlich sind vor allem als Bestandteile der Trane und der Leberöle auch noch höher ungesättigte Fettsäuren bekannt, darunter auch solche mit einer dreifachen Bindung, also Acetylenderivate. Die ungesättigten Fettsäuren, vor allem die mehrfach ungesättigten, sind für den Aufbau der Organfette, also besonders der Lipoide, von sehr viel größerer Bedeutung als für den der eigentlichen Fette, so finden sich die ungesättigten C_{20}—C_{22}-Säuren besonders reichlich in den Gewebsphosphatiden. Die ungesättigten Fettsäuren sind flüssig, sättigt man die Doppelbindungen durch Einführung von Wasserstoff ab, so gehen sie in die festen gesättigten Säuren über. Auf dem Vorhandensein der Doppelbindungen beruht auch die Fähigkeit der ungesättigten Fettsäuren Halogene (also Chlor, Brom und Jod) anzulagern.

Die große Zahl der Fettsäuren, die zur Bildung der Fette herangezogen werden, sowie die Möglichkeit der Bildung einfacher und gemischter Triglyceride machen es verständlich, daß die Zahl der verschiedenen Fette eine sehr große sein muß. Hierzu trägt weiterhin noch der Umstand bei, daß die Fette keineswegs einheitlich gebaut sind, also nur ein einziges Glycerid enthalten, sondern meist ein Gemisch mehrerer Glyceride sind. So zeigt die Tabelle 2 den molaren Anteil der verschiedenen Fettsäuren an der Zusammensetzung des Depotfettes vom Ochsen. Wenn man der

Tabelle 2. Molare Verteilung der Fettsäuren im Depotfett des Ochsen. (Nach Hilditch und Paul.)

Gesättigte Säuren	%	Ungesättigte Säuren	%
Laurinsäure	0,25	Tetradecensäure	0,6
Myristinsäure	2,4	Hexadecensäure	1,9
Palmitinsäure	33,4	Ölsäure	35,2
Stearinsäure	21,4	Andere ungesättigte Säuren	3,6
Arachinsäure (?)	1,3		

Einfachheit halber Laurin-, Myristin-, Tetradecen- und Hexadecensäure zur Palmitinsäure, die anderen ungesättigten Säuren zur Ölsäure rechnet, so ergibt sich die folgende Verteilung auf die verschiedenen Glyceride (Tabelle 3).

Die chemische Untersuchung der Fette und die Isolierung ihrer verschiedenen Bausteine ist mit großen experimentellen Schwierigkeiten verbunden, die vor allem auf die sehr ähnlichen physikalischen und chemischen Eigenschaften der Fettsäuren zurückgehen. Zur Charakterisierung der Fette wird in erster Linie ihr *Schmelzpunkt* herangezogen. Es gibt Fette mit so niedrigem Schmelzpunkt, daß sie schon bei Zimmertemperatur flüssig sind, die *Öle*, und demgegenüber Fette mit hohem Schmelzpunkt, die also unter diesen Bedingungen, zum Teil sogar bei Körpertemperatur fest sind. *Die Lage des Schmelzpunktes ist abhängig vom Gehalt an ungesättigten Fettsäuren und von der Länge der Kohlenstoffkette der gesättigten Fettsäuren.* Fette mit viel ungesättigten Fettsäuren oder mit viel niedermolekularen gesättigten Fettsäuren haben niedere Schmelzpunkte.

Tabelle 3. Molare Verteilung der Glyceride des Depotfettes vom Ochsen. (Nach HILDITCH und PAUL.)

Gesättigte Glyceride . . .		17,4%
Tripalmitin	3%	
Dipalmitostearin . .	8%	
Palmitodistearin. . .	6%	
Tristearin	< 1%	
Mono-oleo-glyceride . . .		49%
Oleodipalmitin . . .	15%	
Oleopalmitostearin. .	32%	
Oleodistearin	2%	
Dioleo-glyceride		33,6%
Palmitodiolein. . . .	23%	
Stearodiolein	11%	
Triolein		< 1%

Der Schmelzpunkt der Fette aus verschiedenen Teilen des Körpers ist sehr verschieden, am höchsten schmelzen die Fette aus dem Innern des Körpers, dagegen haben die Fette nahe der Körperoberfläche, also aus dem Unterhautfettgewebe, einen niedrigen Schmelzpunkt. Dadurch ist dafür gesorgt, daß die Konsistenz des Fettes in Teilen des Körpers, die eine verschiedene Temperatur haben, nicht allzu verschieden ist. Die Schmelzpunkte des Fettes vom Menschen und von verschiedenen Tierarten sowie die vom Orte des Vorkommens abhängigen Schwankungen zeigt die folgende Zusammenstellung:

Tabelle 4. Schmelzpunkte einiger natürlicher Fette.

Hammeltalg	44—51°	Hühnerfett	33—40°
Rindertalg	42—49°	Gänsefett	26—34°
Schweinefett	36—46°	Menschenfett	17—18°

Der Schmelzpunkt der Depotfette ist im übrigen natürlich entsprechend dem vorher Gesagten auch abhängig von der Art der mit der Nahrung zugeführten Fette.

Aufschluß über die Zusammensetzung eines Fettes gibt auch die *Verseifungszahl*, die ausdrückt, wieviel Milligramm Kalilauge zur Verseifung von 1 g Fett verbraucht wird; diese Zahl ist um so niedriger, je höher molekular die das Fett aufbauenden Fettsäuren sind. Von den übrigen für ein Fett charakteristischen Größen sei nur noch die *Jodzahl* erwähnt, die angibt, wieviel Gramm Jod von 100 g Fett zur Absättigung der Doppelbindungen aufgenommen wird; sie gibt damit über die durchschnittliche Sättigung der Fettsäuren eines Fettes Aufschluß. Natürlich erhält man durch diese und andere Methoden nur einen allgemeinen Eindruck von der Zusammensetzung eines Fettes, aber keinen Einblick in seine chemische Struktur.

Fette werden bei längerem Aufbewahren *ranzig*. Das kann zwei Ursachen haben, eine chemische oder eine biochemische. Im ersten Falle werden durch die Einwirkung von Licht und Luft die Fette zu einem geringen Teil in Fettsäuren und in Glycerin gespalten. Aus den Fettsäuren entstehen dann durch Oxydation niedere Aldehyde, deren chemische Natur aber noch nicht aufgeklärt ist. Beim Ranzigwerden aus biochemischen Ursachen werden

die Fettsäuren durch Einwirkung von Fermenten oder Bakterien, die als Verunreinigung in den Fetten vorkommen können, in Ketone umgewandelt. Die Umwandlung vollzieht sich nach einem Mechanismus, der hier für die Caprylsäure wiedergegeben ist:

$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$
Caprylsäure
$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot C{=}O \cdot CH_2 \cdot COOH$
β-Keto-caprylsäure
$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH_3$
Methylamylketon

Entsprechende Ketone mit endständiger Methylgruppe sind auch als Umwandlungsprodukte anderer Fettsäuren bekannt geworden. Auf ihnen und auf den niederen Aldehyden beruht der eigentümliche Geruch ranziger Fette und auch der charakteristische Geruch vieler Käsesorten.

Fette und Lipoide sind in Wasser unlöslich, können aber teils direkt, teils durch Vermittlung anderer Stoffe mit Wasser *Emulsionen* bilden. Zur Emulsionsbildung sind z. B. geeignet Gallensäuren und Eiweißkörper, bei alkalischer Reaktion auch Alkaliionen (s. S. 314). Die Emulsionsbildung ist von großer Bedeutung bei der Verdauung der Fette im Magen und im Darm. Eine Fettemulsion, die durch Eiweiß stabilisiert ist, ist die *Milch*. Jedes Fetttröpfchen ist von einer Eiweißhülle *(Haptogenmembran)* umgeben, die das Zusammenfließen der Butterkügelchen und damit die Entmischung der Milch verhindert.

b) Wachse.

Von den verschiedenen Gruppen der Lipoide sind die Wachse in ihrem Aufbau den Fetten am ähnlichsten. Sie sind *Ester höherer Fettsäuren mit einwertigen hochmolekularen Alkoholen.*

Die Wachse sind Produkte der Oberflächenbedeckung der Organismen. Sie sind im Pflanzenreich sehr weit verbreitet, wo sie die Blätter und Früchte mit einer Schicht überziehen, die einen Schutz gegen Austrocknung, aber auch gegen Benetzung und Aufquellung sowie gegen andere atmosphärische Einflüsse gewährt. Auch im Tierreich finden sich die Wachse als Produkte der Körperoberfläche. Ihre funktionelle Aufgabe ist die gleiche wie bei den Pflanzen. Sie entstehen in den Talgdrüsen der Haut, bei manchen Wasservögeln in besonderen großen Drüsen (Bürzeldrüse). Diese Tiere verwenden das Wachs und die anderen lipoiden Bestandteile des Talgs zur Einfettung des Gefieders, um seine Benetzung zu verhindern.

Von den verschiedenen Wachsen sind am besten untersucht das *Bienenwachs* und der *Walrat*, der in der Schädelhöhle des Potwals vorkommt. Der Gehalt der Wachse an ungesättigten Fettsäuren ist im allgemeinen viel geringer als der der Neutralfette und der anderen fettsäurehaltigen Lipoide. Jedoch haben auch die Wachse eine vom Verhältnis der gesättigten zu den ungesättigten Fettsäuren abhängige verschieden feste Konsistenz. Eigenartigerweise haben häufig der Alkohol und die Fettsäure, aus denen ein Wachs besteht, die gleiche Anzahl von C-Atomen. Im Walrat findet sich z. B. in großer Menge ein Cetylpalmitat ($C_{15}H_{31}CO \cdot OC_{16}H_{33}$). Man nimmt an, daß die Bildung derartiger Körper durch Dismutation eines höheren Aldehyds nach Art der CANNIZZAROschen Umlagerung (s. S. 297) zu erklären ist:

$$\left.\begin{matrix} R \cdot C{=}O \\ \quad\quad H \\ R \cdot C{=}O \\ \quad\quad H \end{matrix}\right| + \left|\begin{matrix} H_2 \\ \\ O \end{matrix}\right| \longrightarrow \left|\begin{matrix} R \cdot CH_2OH \\ \\ R \cdot COOH \end{matrix}\right| \longrightarrow R \cdot CH_2O \cdot OC \cdot R + H_2O$$

Eine solche Annahme ist nicht von der Hand zu weisen, da FEULGEN in den verschiedensten tierischen Organen ein als *Plasmalogen* (s. S. 42) bezeichnetes Lipoid nachgewiesen hat, aus dem nach Einwirkung von Säuren oder Sublimat ein *Plasmal* genanntes Gemisch von Aldehyden höherer Fettsäuren erhalten wurde, unter denen Palmitin- und Stearinaldehyd identifiziert werden konnten.

Bienenwachs ist ein Gemenge einer in Alkohol leicht löslichen und einer schwer löslichen Fraktion. Die erste besteht im wesentlichen aus freier *Cerotinsäure* (s. Tabelle 1, S. 35) die zweite, das *Myricin*, ist zum größten Teil ein Ester aus Palmitinsäure und Myricylalkohol ($C_{31}H_{63}OH$); daneben finden sich aber auch freie höhere Alkohole und höhere Kohlenwasserstoffe.

Wachsartige Stoffe finden sich ferner im *Lanolin*, dem Wollfett der Schafe, das ein sehr kompliziertes Gemenge aus höheren Säuren, Alkoholen und Estern ist.

c) Phosphatide.

Zum Unterschiede von den übrigen Lipoiden sind die Phosphatide in Aceton unlöslich und auch in ihrem Bau unterscheiden sie sich sehr wesentlich von den Fetten und den Wachsen. Bei der Aufspaltung erhält man aus allen Phosphatiden *o-Phosphorsäure, Glycerin und eine oder zwei N-haltige Basen. Daneben liefern sie entweder hochmolekulare Fettsäuren oder Aldehyde höherer Fettsäuren (Plasmale).* Man kann nach dem molekularen Verhältnis des Stickstoffes zum Phosphor und nach dem Vorkommen der Fettsäuren oder der Aldehyde 4 verschiedene Phosphatidfraktionen unterscheiden, die auch in ihrem feineren Bau wesentlich voneinander abweichen.

1. Monoaminophosphatide:

Sie haben ein N : P-Verhältnis von 1 : 1. Diese Klasse ist aber in sich nicht einheitlich. Ein Teil der Monoaminophosphatide ist nach dem Bauplan von Estern gebaut, ein anderer Teil hat die Struktur von Acetalen, enthält also Aldehyde. Es ergeben sich damit die beiden Unterabteilungen

α) *Esterphosphatide:* Lecithin und Kephalin,

β) *Acetalphosphatide:* Plasmalogene.

2. Diaminophosphatide: Sphingomyeline (Verhältnis N : P = 2 : 1).

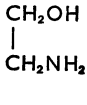
3. Phosphatidsäuren sind N-frei.

Auch Phosphatide mit anderen N : P-Werten sind früher beschrieben worden, haben sich aber als Gemische der eigentlichen Phosphatide mit verschiedenen Abbauprodukten erwiesen.

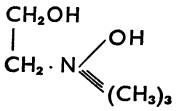
1. Monoaminophosphatide.

α) Esterphosphatide.

Neben freien Fettsäuren und Glycerinphosphorsäure erhält man bei der Aufspaltung des *Kephalins* die Base *Colamin* (Aminoäthylalkohol) und bei der des *Lecithins* die Base *Cholin* (Trimethyl-oxyäthyl-ammoniumhydroxyd). Wie die Formeln zeigen, läßt sich das Cholin aus dem Colamin herleiten, wenn man den Stickstoff auf die Wertigkeitsstufe 5 bringt und dann vollständig methyliert. Es findet sich auch in freiem Zustand in vielen Organen und ist physiologisch sehr wirksam. Viel wirksamer aber noch ist sein Acetylderivat, das *Acetylcholin* (s. S. 241).

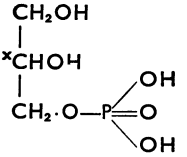


Colamin

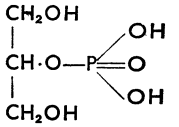


Cholin

Die *Glycerinphosphorsäure* kommt in zwei verschiedenen Formen vor, die sich dadurch unterscheiden, daß in der α-Glycerinphosphorsäure eine der primären Alkoholgruppen des Glycerins mit Phosphorsäure verestert ist, in der β-Glycerinphosphorsäure die sekundäre Alkoholgruppe:



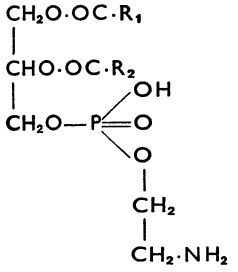
α-Glycerinphosphorsäure



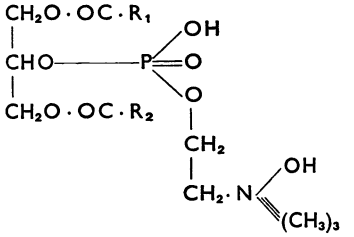
β-Glycerinphosphorsäure

Die α-Glycerinphosphorsäure hat ein asymmetrisches C-Atom, ist also optisch aktiv. Da auch die meisten Phosphatide optisch aktiv sind, hat man früher angenommen, daß die Phosphatide überwiegend die α-Form der Glycerinphosphorsäure enthalten. Das Gegenteil ist aber richtig, man findet weitaus mehr β-Glycerinphosphorsäure. Die optische Aktivität der unreinen Phosphatide beruht wohl großenteils auf Verunreinigung durch andere optisch aktive Stoffe. Aber auch ohne das ist es einleuchtend, daß die Phosphatide eine gewisse optische Aktivität besitzen müssen, da die beiden noch freien alkoholischen Gruppen des Glycerins in den Phosphatiden meist mit verschiedenen Fettsäuren verestert sind.

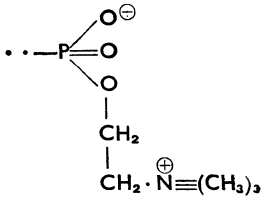
Mit der Glycerinphosphorsäure ist der eigentliche Kern der beiden Phosphatide Kephalin und Lecithin gegeben. Die beiden noch freien Alkoholgruppen des Glycerins tragen verschiedene Fettsäuremoleküle und die eine der beiden noch freien Säuregruppen der Phosphorsäure ist mit Cholin verbunden. Es ergibt sich also der folgende Aufbau der Phosphatide, wobei das Kephalin als α-Phosphatid, das Lecithin als β-Phosphatid formuliert ist:



α-Kephalin



β-Lecithin



Inneres Anhydrid des Lecithins

Entsprechend gibt es auch β-Kephaline und α-Lecithine. Möglicherweise tritt zwischen der Hydroxylgruppe des Cholins und der dritten, noch freien Säuregruppe der Phosphorsäure ein Molekül Wasser aus, so daß sich ein Betain bildet (s. S. 60).

Aus Lecithin und Kephalin sind bisher an Fettsäuren *Palmitinsäure*, *Stearinsäure*, *Ölsäure*, *Linolsäure*, *Linolensäuren* und die vierfach ungesättigte *Arachidonsäure* ($C_{20}H_{32}O_2$) erhalten worden. Anscheinend enthält jedes Phosphatidmolekül je eine gesättigte und ungesättigte Fettsäure. Die Kephaline sind besonders reich an mehrfach ungesättigten Säuren.

Wegen des Gehaltes an diesen sehr reaktionsfähigen ungesättigten Säuren ist die chemische Aufarbeitung dieser Stoffe sehr schwierig. Wahrscheinlich sind alle bisher isolierten Lecithine, sicherlich aber die Kephaline, nur Gemenge aber keine chemisch reinen Körper.

Beide Phosphatidarten sind in allen Zellen des Körpers enthalten, die Kephaline vorwiegend in der Gehirnsubstanz, die Lecithine in den übrigen Geweben, besonders reichlich im Herzmuskel. Im Plasma des menschlichen Blutes wurden vorwiegend Kephaline gefunden.

Bei der Einwirkung von Schlangengiften und von Bienengift werden Lecithin und Kephalin unter Abspaltung der einen, und zwar der ungesättigten Fettsäure in *Lysolecithin* und *Lysokephalin* umgewandelt. Läßt man diese Stoffe auf rote Blutkörperchen einwirken, so zerstören sie deren Membran, und es kommt zum Austritt des roten Farbstoffes aus den Zellen, zur *Hämolyse* (s. S. 391).

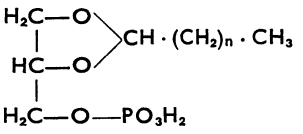
Der Reichtum an ungesättigten Fettsäuren macht die Phosphatide nicht nur chemisch, sondern auch biologisch zu höchst reaktionsfähigen Körpern. Durch das Vorkommen von α- und β-Glycerinphosphorsäure und durch die relativ große Zahl verschiedener Fettsäuren wird es verständlich, daß die Organfette eine so hohe Spezifität aufweisen können. Immerhin ist diese nicht absolut. Es ließ sich vielmehr zeigen, daß bei Verfütterung von Elaidinsäure, die in den Fetten der Nahrung gewöhnlich nicht enthalten ist, aus verschiedenen Organen nach einiger Zeit — allerdings in wechselnder Menge — Elaidinsäure isoliert werden konnte. Der Einbau der Elaidinsäure in die einzelnen Organe geht auch mit verschiedener Geschwindigkeit vor sich; so ändert sich die Zusammensetzung des Leberfettes viel rascher als diejenige der Phosphatide im Muskel.

Durch ihr Verhalten gegenüber den üblichen Fettlösungsmitteln, vor allem gegenüber Äther lassen sich zwei Phosphatidfraktionen unterscheiden, von denen die eine sich ohne weiteres dem Gewebe entziehen läßt, die andere erst nach vorhergehender Alkoholbehandlung extrahierbar wird. Diese Fraktion ist — anscheinend durch Bindung an Eiweiß — als Baustein der Zelle fester verankert, wodurch ihre Bedeutung als Protoplasmabaustein nachdrücklichst unterstrichen wird. Am Aufbau der sichtbaren Zellstrukturen sind, das ist besonders für die roten Blutkörperchen erwiesen, die Lipoide, in erster Linie Cholesterin und Lecithin, weitgehend beteiligt. Sie finden sich dabei nicht nur in den Zellmembranen, sondern durchziehen netzartig auch das Innere der Zellen. Die Phosphatide (und auch die Cerebroside) besitzen die Eigenschaften lyophiler Kolloide (s. S. 151), sie quellen mit Wasser zunächst auf und bilden dann durchsichtige kolloide Lösungen. Auf Grund dieses Verhaltens gegenüber dem Wasser erscheinen sie als besonders geeignet, integrierende Bestandteile der Zelle zu sein.

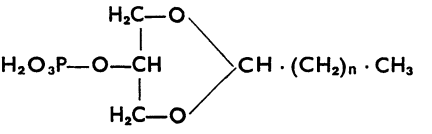
Bringt man Lecithin auf Wasser, so breitet es sich ebenso wie Fettsäuren und Neutralfette auf dem Wasser zu einem monomolekularen Film, d. h. zu einer ein Molekül dicken Schicht aus (s. S. 144). Dies ist möglich, weil es zwei polare Gruppen hat, den „hydrophilen" Glycerinphosphorsäure-Cholinrest, der sich auf der Wasseroberfläche verankert und die „hydrophobe" Paraffinkette, die vom Wasser wegstrebt. Durch Molkohäsion (s. S. 26) werden die auseinanderstrebenden Moleküle zusammengehalten. Durch Verschiebung von Molekülen gegeneinander, besonders bei größeren Lecithinmengen, können anscheinend auch dimolekulare Schichten gebildet werden, die vielleicht einen ähnlichen Aufbau haben wie die den Zellinhalt durchsetzenden netzartigen Strukturen. Für die Durchlässigkeit der Zellmembranen ist wahrscheinlich wichtig, daß die Moleküle eines Lecithinfilms viel weniger dicht gepackt sind, als die eines Films aus reinen Fettsäuren oder aus Cholesterin. Die Lecithinbezirke einer biologischen Membran müssen also eine größere Durchlässigkeit haben als die übrigen Bezirke.

β) Acetalphosphatide.

Bei der Untersuchung des von FEULGEN entdeckten Plasmalogens fanden FEULGEN und BERSIN, daß sich die Plasmalogenfraktion zusammen mit der Phosphatidfraktion gewinnen läßt. Das aus Pferdemuskulatur isolierte Phosphatid enthielt 10—12% Plasmal, das aus dem Gehirn 8—10%; Leberphosphatid enthält nur etwa 1% und Eierlecithin sogar weniger als 0,1%. Bei der alkalischen Spaltung des Plasmalogens wurden als *Plasmalogensäuren* bezeichnete Körper erhalten, die als Glycerinphosphorsäuren erkannt wurden, an die jeweils ein höherer Aldehyd als cyclisches Acetal gebunden ist. Es handelt sich um Derivate der α- und der β-Glycerinphosphorsäure. Ihnen kommen die folgenden allgemeinen Formeln zu:

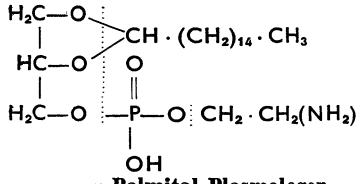


α-Plasmalogensäure

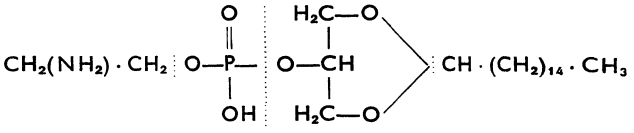


β-Plasmalogensäure

Weiterhin wurde unter Ausnutzung der Tatsache, daß der Aldehydanteil des Plasmalogens, das Plasmal, leicht durch Sublimat abspaltbar ist, gefunden, daß das Plasmalogen noch weiterhin Colamin enthält, und zwar ebenso wie im Kephalin verestert mit der Phosphorsäure. In reiner Form konnte ein einheitliches Plasmalogen bisher nicht erhalten werden. Krystallisierte Präparate enthielten nebeneinander die Aldehyde der Stearinsäure und der Palmitinsäure, das Stearal und das Palmital, und zwar als α- und als β-Plasmalogensäuren. Es ist damit sichergestellt, daß es eine Reihe verschiedener Plasmalogene geben muß; wahrscheinlich kommen auch solche mit ungesättigten Aldehyden vor. Diese konnten aber noch nicht isoliert werden. Auf Grund der vorstehenden Ergebnisse sind die beiden Palmital-Plasmalogene folgendermaßen zu formulieren (durch die Punktierungen sind die verschiedenen Baustücke der Moleküle voneinander abgesetzt):



α-Palmital-Plasmalogen



β-Palmital-Plasmalogen

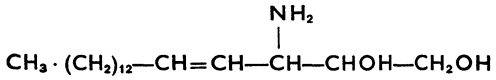
2. Phosphatidsäuren.

Durch die Abspaltung der N-haltigen Basen gehen die Phosphatide in N-freie Stoffe über, die als Phosphatidsäuren bezeichnet werden. Sie sind bisher nur aus Kohlblättern und aus Spinat sowie aus Tuberkelbacillen gewonnen worden. Ob sie Vorstufen der Phosphatidsynthese sind, ist ebenso ungeklärt wie die Frage, ob sie im tierischen Organismus vorkommen oder von Bedeutung für seinen Stoffwechsel sind.

3. Diaminophosphatide (Sphingomyeline).

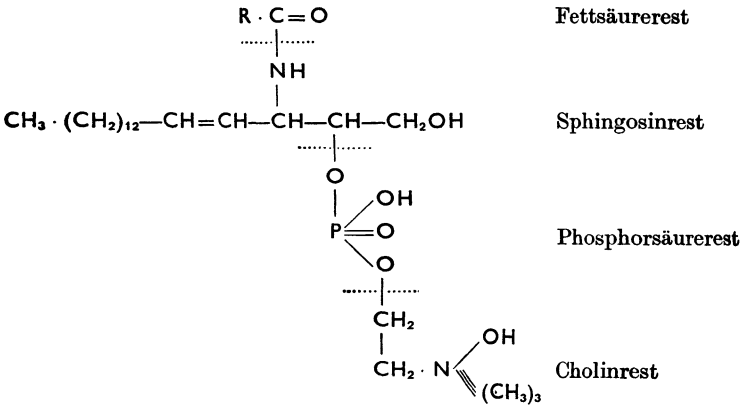
Die *Sphingomyeline* sind in ihrem Bau von den anderen Phosphatiden in sehr charakteristischer Weise unterschieden; allerdings ist die genaue Konstitution dieser Stoffe in einigen Punkten noch nicht aufgeklärt. Unter

ihren Bausteinen fehlt das Glycerin. An seiner Stelle findet sich ein ungesättigter zweiwertiger höherer Aminoalkohol, das *Sphingosin*, außerdem enthalten sie wie die anderen Phosphatide *je ein Molekül Phosphorsäure und Cholin*, aber nur *ein Molekül Fettsäure*. Dem Sphingosin wird die folgende Struktur zugeschrieben:



Sphingosin

Die Sphingomyeline sind aus ihren verschiedenen Bausteinen wahrscheinlich in der folgenden Weise zusammengefügt:



Sphingomyelin

Sphingomyeline kommen vor allem im Gehirn vor, jedoch auch in den verschiedensten phosphatidreichen Organen; selbst die Phosphatide der Blutflüssigkeit enthalten erhebliche Mengen Sphingomyelin. Die bisher dargestellten Präparate sind als Gemische aus drei verschiedenen Stoffen aufzufassen, welche als Fettsäure jeweils die Stearinsäure, die Nervonsäure (s. unten) und die Lignocerinsäure enthalten (KLENK). In Sphingomyelinen anderer Herkunft fand sich auch Palmitinsäure.

Bei einer Störung des Lipoidstoffwechsels, der NIEMANN-PICKschen Krankheit, findet man eine überaus große Anhäufung von Sphingomyelinen. Man hat daraus geschlossen, daß sie Zwischenprodukte des intermediären Fettstoffwechsels seien.

d) Cerebroside.

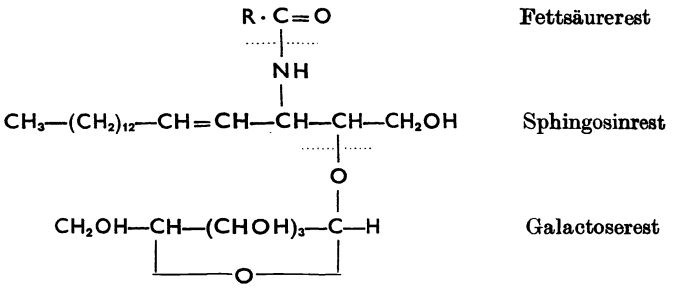
Die vierte Gruppe der Lipoide, die Cerebroside, stehen in bezug auf Löslichkeit und sonstige physikalische Eigenschaften den Phosphatiden sehr nahe. Sie zeigen mit ihnen auch im chemischen Aufbau eine gewisse Verwandtschaft, enthalten jedoch weder Phosphorsäure noch Cholin, sondern ergeben bei der Aufspaltung neben *Sphingosin*, ein Molekül einer *höheren Fettsäure* und als dritten Baustein ein Kohlehydrat, die *Galactose*. Die Untersuchung und exakte Identifizierung der Cerebroside stößt auf die gleichen Schwierigkeiten wie die der Phosphatide. Doch kann heute als sicher angenommen werden, daß es nur vier verschiedene Cerebroside gibt, die sich lediglich durch das in ihnen enthaltene Fettsäuremolekül voneinander unterscheiden.

Unter den vier Fettsäuren, die alle 24 C-Atome haben, finden sich zwei normale, und zwar je eine gesättigte und ungesättigte Säure, und zwei Oxyfettsäuren, die sich von den beiden ersten ableiten (KLENK).

$C_{24}H_{48}O_2$:	$CH_3—(CH_2)_{22}—COOH$	Lignocerinsäure
$C_{24}H_{46}O_2$:	$CH_3—(CH_2)_7—CH=CH—(CH_2)_{13}—COOH$	Nervonsäure
$C_{24}H_{48}O_3$:	$CH_3—(CH_2)_{21}—CHOH—COOH$	Cerebronsäure
$C_{24}H_{46}O_3$:	$CH_3—(CH_2)_7—CH=CH—(CH_2)_{12}—CHOH—COOH$	Oxynervonsäure

Die nahe Verwandtschaft dieser Säuren, die in den Formeln zum Ausdruck kommt, findet ihre Bestätigung darin, daß die Nervonsäure durch Hydrierung in Lignocerinsäure übergeführt werden kann und daß die Oxynervonsäure durch Hydrierung in Cerebronsäure übergeht. Diese läßt sich zur Lignocerinsäure reduzieren.

Aus den drei Bausteinen Galactose, Sphingosin und Fettsäure bauen sich die vier Cerebroside nach dem folgenden Schema auf:



Schematischer Aufbau eines Cerebrosids.

Die Galactose ist, wie die Formel zeigt, glucosidisch mit dem Sphingosin verbunden. Aus den vier genannten Fettsäuren entstehen die folgenden Cerebroside:

Lignocerinsäure ⟶ *Kerasin*
Nervonsäure ⟶ *Nervon*
Cerebronsäure ⟶ *Cerebron (Phrenosin)*
Oxynervonsäure ⟶ *Oxynervon*

Das Oxynervon ist bisher noch nicht in reiner Form erhalten worden, jedoch bestehen an seiner Existenz keine Zweifel. Das Cerebron überwiegt an Menge weitaus über die drei anderen Cerebroside.

Die Cerebroside finden sich ebenso wie die Sphingomyeline vor allem im Gehirn und im Nervengewebe, und zwar fast ausschließlich in der weißen Substanz. In geringen Mengen sind sie aber auch in anderen Organen aufgefunden worden.

Neuerdings sind SO_4-Ester von Cerebrosiden isoliert, diejenigen des Cerebrons und Kerasins auch synthetisiert worden (CHARGAFF), die die Eigenschaft haben, die Blutgerinnung zu hemmen.

Weitere früher zu den Lipoiden, insbesondere zu den Phosphatiden und Cerebrosiden gezählte Stoffe wie das *Cuorin* (aus Herzmuskel), das *Protagon* (aus Gehirn) und das *Jecorin* (aus Leber) sind chemisch nicht einheitlich, sondern Gemische aus Lipoiden und verschiedenen Abbauprodukten.

Schrifttum.

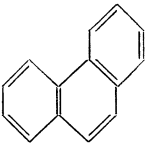
BULL, H. B.: The biochemistry of the lipids. London 1937. — SCHMITZ, E.: Chemie der Fette. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 3. 1927. — THIERFELDER, H. u. E. KLENK: Die Chemie der Cerebroside und Phosphatide. Berlin 1930.

C. Sterine und Gallensäuren.

Die Sterine werden gewöhnlich zu den Lipoiden gerechnet, jedoch erscheint es berechtigt, sie in einem besonderen Kapitel zu behandeln, weil sie die Grundstoffe für eine große Zahl von Körperbausteinen mit wichtigster funktioneller Bedeutung sind. Diese Stoffe, die in engster struktureller Verwandtschaft zu den Sterinen stehen, werden als *Steroide* bezeichnet, es sind die Gallensäuren, die verschiedenen D-Vitamine, die Gruppe der Sexualhormone und die spezifischen Wirkstoffe der Nebennierenrinde. Wegen ihrer besonderen Wirkung sollen aber diese Stoffe auch hinsichtlich ihres chemischen Aufbaus an anderer Stelle behandelt werden (s. S. 189, 198 u. 217).

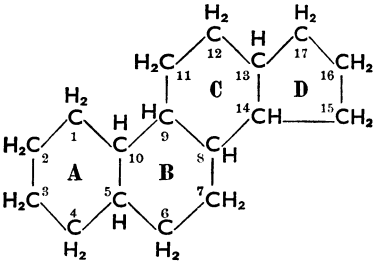
a) Sterine.

Die Sterine finden sich sowohl im Pflanzenreich als auch im Tierreich in weiter Verbreitung. Entsprechend dem Vorkommen unterscheidet man die tierischen, die pflanzlichen und die Pilzsterine *(Zoosterine, Phytosterine* und *Mycosterine)*. Phytosterine sind das Sitosterin und das Stigmasterin; Zoosterine das Cholesterin und das Koprosterin; zu den Mycosterinen gehört das Ergosterin.



Phenanthren

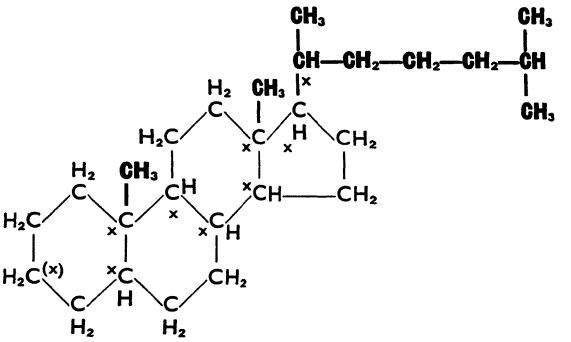
Alle Sterine sind chemisch als *hochmolekulare, sekundäre, einwertige Alkohole* charakterisiert, deren Struktur dank den Forschungen von Windaus und seiner Schule in den letzten Jahren endgültig aufgeklärt werden konnte. Das Strukturbild dieser Körper läßt sich am einfachsten auf das Ringsystem des Phenanthrens zurückführen, und zwar auf ein völlig hydriertes Phenanthren, an das ein Pentan als 4. Ring angelagert ist. Der Grundkohlenwasserstoff, von dem sich die Sterine, die Gallensäuren, D-Vitamine, Sexualhormone, Nebennierenrindenhormone und alle ihre natürlich vorkommenden oder im Laboratorium hergestellten Derivate herleiten, ist also das Cyclo-pentano-perhydro-phenanthren. Es wird als



Steran

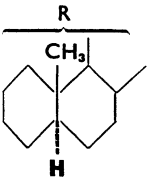
Steran bezeichnet. Um die Art der Substitutionen und die sonstigen Umwandlungen im Ringsystem beschreiben zu können, bezeichnet man die 4 Ringe und die sie aufbauenden Atome in der in der Formel gekennzeichneten Weise mit Buchstaben oder Zahlen.

In allen bisher genauer untersuchten Sterinen findet sich in der Stellung 3 eine alkoholische Hydroxylgruppe und in den Stellungen 10 und 13 je eine Methylgruppe. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Sterinen bestehen im Grade der Sättigung und in der Struktur der Seitenkette, die am C-Atom 17 verankert ist. Der eigentliche Grundkohlenwasserstoff des Cholesterins, des wichtigsten tierischen Sterins, ist das *Cholestan*. Die Betrachtung seiner Formel zeigt, daß im kondensierten Ringsystem des Cholestans selber 7 und in der Seitenkette ein weiteres, im ganzen also 8 asymmetrische C-Atome vorkommen, zu denen noch ein 9. hinzutritt, wenn bei der Entstehung der Sterine in Stellung 3 die alkoholische Gruppe eingeführt wird. Für Körper vom Bau des Cholestans bestehen also 2^8, für die entsprechenden Alkohole, die Sterine 2^9, d. h. also 256 oder 512 Isomeriemöglichkeiten. Jedoch wird durch das Auftreten von Doppelbindungen bei den meisten Sterinen die Zahl dieser Möglichkeiten wieder verkleinert. Diese Isomerien sind cis-trans-Isomerien in bezug auf die

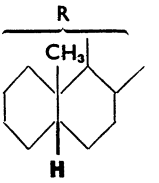


Cholestan

Stellung der Substituenten zur Ringebene. Man bezeichnet in den Formeln durch einen (———) ausgezogenen Valenzstrich die über der Ringebene, durch einen (·····) punktierten die unter der Ringebene liegenden Bindungen. Man hat sich also vorzustellen, daß in den cis-Formen die entsprechenden Atome oder Radikale über der Ringebene, bei der trans-Form das eine über, das andere unter der Ringebene liegen. *Dabei gilt als Fixpunkt für die Bezeichnung aller Substitutionen die Stellung der Methylgruppe am C-Atom 10.* Zieht man die cis- und trans-Isomerie für das C-Atom 5 in Betracht, so ergeben sich bei im übrigen völlig gleicher Konstitution die beiden isomeren Kohlenwasserstoffe *Cholestan* (trans-) und *Koprostan* (cis-).

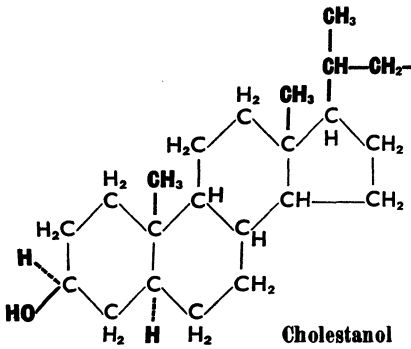


Cholestan

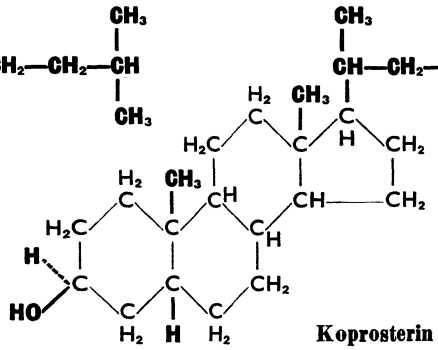


Koprostan

Die dem Cholestan und dem Koprostan entsprechenden Alkohole sind das *Cholestanol* und das *Koprosterin.*

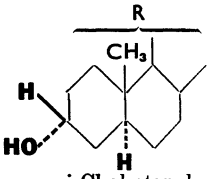


Cholestanol

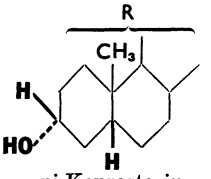


Koprosterin

In diesen beiden Verbindungen ist auch das C-Atom 3 asymmetrisch, es kann also die OH-Gruppe in cis- oder trans-Stellung (in bezug auf C_{10}) stehen. Die cis-Stellung bezeichnet man durch das Präfix „*normal-*“,



epi-Cholestanol



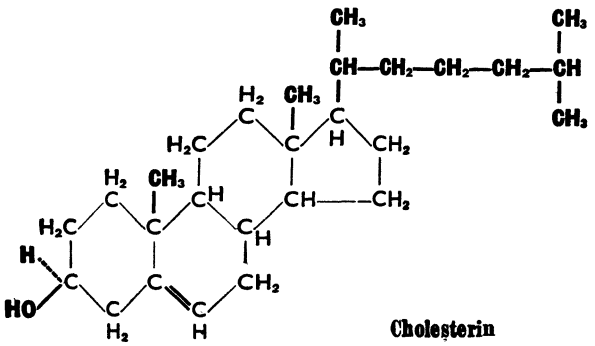
epi-Koprosterin

die trans-Formen durch „*epi-*“ (s. die Formelbilder). Diese verschiedenen Isomeriemöglichkeiten sind nicht nur von theoretischem Interesse, sondern haben weittragende praktische Bedeutung, da Steroide, die sich von den verschiedenen Isomeren ableiten lassen, sich durch ihre physiologische Wirksamkeit sehr voneinander unterscheiden (s. S. 217f.). Es sind darum diese Beziehungen nochmals tabellarisch zusammengestellt.

Bei der Bezeichnung der „normalen“ Verbindungen läßt man das Präfix im allgemeinen fort, spricht also nur von Cholestanol, Koprosterin, Cholesterin usw.

	Stellung des	
	OH an C_3	H an C_5
	(in bezug auf CH_3 an C_{10})	
(normal)-Cholestanol . . .	cis	trans
(normal)-Koprosterin . .	cis	cis
epi-Cholestanol	trans	trans
epi-Koprosterin	trans	cis

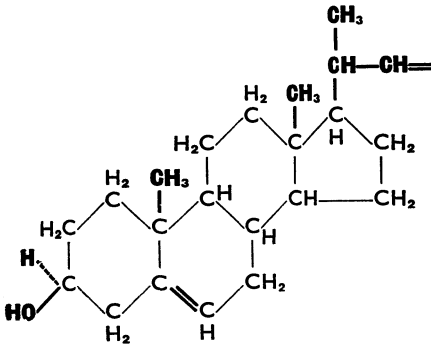
Durch Dehydrierung und dadurch bedingte Einführung einer Doppelbindung zwischen den C-Atomen 5 und 6 entsteht aus dem Cholestanol das **Cholesterin**, das weitaus wichtigste Zoosterin.



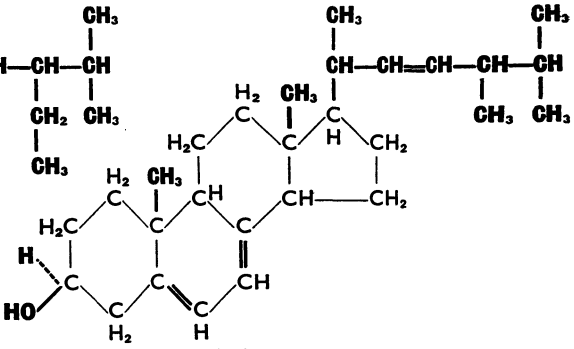
Cholesterin

Von den pflanzlichen Sterinen sei wiedergegeben die Formel des *Stigmasterins*, des neben den verschiedenen Sitosterinen wichtigsten Pflanzensterins, und von den Pilzsterinen die des *Ergosterins*, das z. B. aus Hefe gewonnen werden kann.

Die beiden erwähnten Sterine sind vom Cholesterin durch den Aufbau der Seitenkette unterschieden, das Ergosterin außerdem noch durch den Besitz einer weiteren Doppelbindung im Ring B zwischen den C-Atomen 7 und 8.



Stigmasterin



Ergosterin

Von den verschiedenen Sterinen kommt bei den Wirbeltieren als Bestandteil der Körperzellen nur das *Cholesterin* vor. Bei niederen Tieren wurden auch noch einige weitere, in ihrer Struktur allerdings noch nicht völlig aufgeklärte Sterine gefunden. Das Cholesterin ist im Körper außerordentlich verbreitet und findet sich in allen Zellen und Körperflüssigkeiten, und zwar teils in freier Form, teils gebunden als Ester höherer Fettsäuren. Die Möglichkeit der Esterbildung beruht natürlich auf dem Besitz der sekundären Alkoholgruppe. Das Verhältnis von freiem zu gebundenem Cholesterin ist von Organ zu Organ recht verschieden und hängt außerdem anscheinend weitgehend von den funktionellen Verhältnissen im Organismus ab. Den höchsten Cholesteringehalt haben die Nebennieren, weiterhin das Nervengewebe und auch die Haut. Es ist bemerkenswert, daß das Cholesterin in seinem Vorkommen weitgehend vergesellschaftet ist mit den anderen Lipoiden, insbesondere den Phosphatiden.

Cholesterin ist immer in großer Menge in den Gallensteinen vorhanden und manche Gallensteine bestehen fast völlig aus reinem Cholesterin. Sie sind damit das bequemste Ausgangsmaterial für seine Gewinnung.

Gleichzeitig mit dem Cholesterin findet man in den meisten Geweben auch geringe Mengen von Cholestanol. Die frühere Annahme, daß die Gewebe auch kleine Mengen von Ergosterin enthalten, bedarf sicherlich der Korrektur (s. S. 189). Das *Koprosterin* ist dagegen kein Bestandteil der Zellen, sondern findet sich nur in den Faeces. Es entsteht im Darm aus Cholesterin durch die reduzierende Wirkung der Darmbakterien. Das Cholesterin gelangt mit der Galle in den Darm. Es wird zum Teil in Koprosterin umgewandelt. Ob es, wie früher angenommen wurde, im Dünndarm wieder resorbiert und im Dickdarm erneut ausgeschieden wird, ist zweifelhaft (s. S. 319).

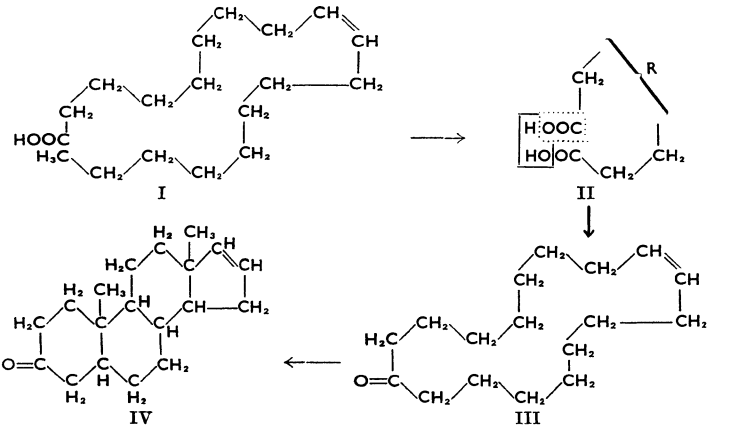
Das Cholesterin ist ebenso wie das Lecithin am Aufbau der Zellmembranen beteiligt. Es ist an anderer Stelle ausgeführt (s. S. 41), daß die Durchlässigkeit von Zellmembranen wahrscheinlich mitbedingt ist durch

die besondere Art der Anordnung der Lecithinmoleküle. Das Cholesterin verhält sich dagegen ausschließlich als hydrophober Stoff, so daß ihm eher eine membrandichtende Wirkung zukommt. Es ist anscheinend weiterhin von Bedeutung für die Entgiftung von körperfremden Stoffen und scheint an manchen Immunisierungsvorgängen beteiligt zu sein. Ob es auch noch weitere physiologische Funktionen zu erfüllen hat, steht noch nicht mit Sicherheit fest. Insbesondere ist noch nicht geklärt, ob es auch die *biologische* Muttersubstanz der verschiedenen Stoffe ist, die bei rein *struktur-chemischer* Betrachtung die allernächste Verwandtschaft mit ihm oder mit anderen Sterinen haben.

Mit Sicherheit steht dagegen fest, daß der Organismus nicht auf die Zufuhr von Cholesterin mit der Nahrung angewiesen ist, sondern daß er diesen Stoff selber synthetisieren kann. Das in der Nahrung enthaltene Cholesterin wird zwar — anscheinend in ähnlicher Weise wie die Fettsäuren unter Mitwirkung der Gallensäuren — im Darm resorbiert, aber aus zahlreichen ganz verschieden angelegten Versuchsanordnungen geht hervor, daß der Tierkörper auf diese Zufuhr zur Bestreitung seines Cholesterinbedarfs nicht angewiesen ist. So wurde in Tierversuchen, sehr häufig auch über längere Zeiten hin, eine negative Cholesterinbilanz beobachtet, d. h. die Ausscheidung an Cholesterin war höher als die Aufnahme. Ferner wurde beobachtet, daß das Hühnerei während der Bebrütung eine deutliche Zunahme seines Gehaltes an Cholesterin erfährt und schließlich wurde auch gezeigt, daß junge Hunde, die eine Reihe von Wochen völlig cholesterinfrei ernährt worden waren, einen viel höheren Cholesteringehalt hatten als Tiere vom gleichen Wurf, die sofort getötet und untersucht wurden (BEUMER).

Diese Verhältnisse können nicht dadurch ge- und erklärt werden, daß etwa eine Resorption und Umwandlung von pflanzlichen Sterinen stattgefunden hätte, vielmehr ist für alle daraufhin untersuchten Phytosterine eindeutig klargestellt, daß sie die Darmwand nicht passieren können, sondern unverändert mit dem Kot wieder ausgeschieden werden (SCHÖNHEIMER). Die Muttersubstanz für die Cholesterinsynthese im Körper ist aber noch nicht bekannt.

Man hat angenommen, daß sie vielleicht in der Ölsäure zu suchen wäre, da nach Verfütterung von Ölsäure eine sehr erhebliche Steigerung des Cholesterinspiegels im Blute beobachtet worden ist. Die Umwandlung der Ölsäure (I) in Cholesterin könnte etwa in der Weise vor sich gehen, daß zunächst durch ω-Oxydation (Oxydation am 1. C-Atom, s. S. 357) eine Di-carbonsäure (II) gebildet wird, welche durch Abspaltung von CO_2 und Wasser in Zibeton (III) übergeht, aus dem sich das Dimethyl-hexadehydrozibeton (IV)

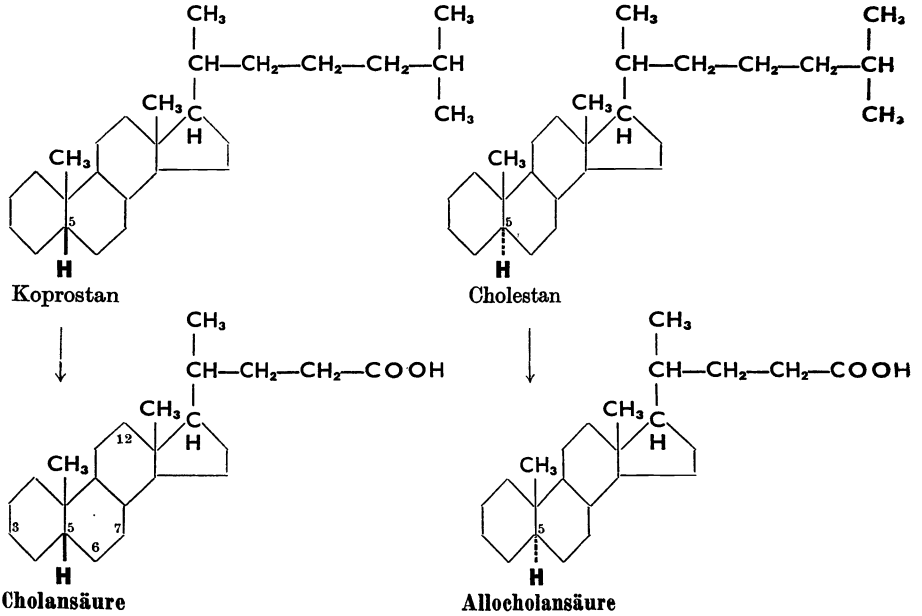


bilden könnte, das in seinem Ringsystem den Sterinen schon sehr nahe steht und in diese durch Anlagerung der besonders entstandenen Seitenkette übergehen könnte. Das als Zwischenstufe angenommene Zibeton kommt übrigens in der Natur als Geruchsstoff der Zibetkatze vor. Auch andere vielgliedrige C-Ketten können anscheinend in Cholesterin umgewandelt werden. So zeigen Leber, Niere und Milz, wenn man sie unter Zusatz von Squalen (s. S. 53) aufbewahrt, eine Cholesterinvermehrung. Jedoch ist es keineswegs ausgeschlossen, daß Cholesterin und verwandte Ringsysteme aus niedermolekularen C-Ketten, etwa aus Kohlehydratresten aufgebaut werden.

b) Gallensäuren.

In der Galle, dem Sekret und Exkret der Leber finden sich in Form ihrer Alkalisalze eine Reihe von Säuren, die man nach dem Orte ihres Vorkommens als Gallensäuren bezeichnet, und zwar, da sie sich aus zwei Bestandteilen zusammensetzen, als *gepaarte Gallensäuren*. Von ihren Bausteinen hat der eine einen hochmolekularen Bau und ist für die Galle spezifisch, es sind die *spezifischen Gallensäuren*, der andere Baustein ist eine niedermolekulare Substanz, und zwar entweder die einfachste Aminosäure, das *Glykokoll* (s. S. 64), oder ein Derivat der Aminosäure Cystein, das *Taurin* (s. S. 65). Nach dem in ihnen enthaltenen niederen Paarling bezeichnet man die gepaarten Gallensäuren als *Glykocholsäuren* und *Taurocholsäuren*.

Der hochmolekulare Bestandteil der gepaarten Gallensäuren ist nicht einheitlicher Natur, sondern besteht aus einer Reihe von verschiedenen Oxy-monocarbonsäuren. Jedoch entsteht bei völliger Reduktion dieser Säuren eine einheitliche Substanz, die *Cholansäure*, deren nahe Verwandtschaft mit den Sterinen sich daraus ergibt, daß die Kohlenwasserstoffe Cholestan und Koprostan bei Oxydation der Seitenkette unter Abspaltung eines Moleküls Aceton in zwei stereoisomere Säuren umgewandelt werden können, die *Cholansäure* und die *Allocholansäure*, die sich ebenso wie das Cholestan und das Koprostan durch die cis-trans-Isomerie am C-Atom 5 voneinander unterscheiden.



Die in der Galle vorkommenden spezifischen Gallensäuren unterscheiden sich von der Cholansäure durch den Besitz von ein bis drei sekundären

Alkoholgruppen, mit denen eine entsprechende Zahl von CH_2-Gruppen im Ringsystem substituiert worden ist. In der Menschen- und in der Rindergalle entfällt die Hauptmenge der Gallensäuren auf die

Cholsäure (3.7.12-Trioxycholansäure)

und die

Desoxycholsäure (3.12-Dioxycholansäure).

Daneben wurde in der Galle in geringer, in Gallensteinen in größerer Menge die

Lithocholsäure (3-Monooxycholansäure)

gefunden. Die Schweinegalle enthält eine

Hyodesoxycholsäure (3.6-Dioxycholansäure)

und die Gänsegalle eine auch in der menschlichen Galle aufgefundene

Chenodesoxycholsäure (3.7-Dioxycholansäure).

Daneben sind aus Gallen anderer Tiere noch zahlreiche andere Gallensäuren isoliert worden.

In seltenen Fällen ist das Auftreten von freien spezifischen Gallensäuren in der Galle beobachtet worden, als Regel gilt jedoch die Vereinigung der oben angeführten Säuren mit Glykokoll und Taurin zu Glykocholsäure, Glykodesoxycholsäure, Taurocholsäure, Taurodesoxycholsäure usw. Diese Vereinigung kommt unter Wasseraustritt zwischen der Carboxylgruppe der spezifischen Gallensäure und der Aminogruppe des Glykokolls oder des Taurins, also durch Säureamidbindung, zustande; z. B.:

$$\underset{\text{Cholsäure}}{C_{20}H_{33}\cdot(CHOH)_3\cdot COOH} + \underset{\text{Glykokoll}}{NH_2\cdot CH_2\cdot COOH} \rightarrow \underset{\text{Glykocholsäure}}{C_{20}H_{33}\cdot(CHOH)_3\cdot CO\cdot NH\cdot CH_2\cdot COOH}$$

$$\underset{\text{Desoxycholsäure}}{C_{21}H_{35}\cdot(CHOH)_2\cdot COOH} + \underset{\text{Taurin}}{NH_2\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot SO_3H} \rightarrow \underset{\text{Taurodesoxycholsäure}}{C_{21}H_{35}\cdot(CHOH)_2\cdot CO\cdot NH\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot SO_3H}$$

In ganz entsprechender Weise erfolgt die Bildung der anderen gepaarten Gallensäuren.

Von besonderer biologischer Bedeutung ist die eigenartige Tatsache, daß sich Desoxycholsäure mit Fettsäuren zu Molekülverbindungen, den *Choleinsäuren*, vereinigt, die man in ihrem Aufbau den Koordinationsverbindungen der anorganischen Chemie vergleichen kann. Aus der Galle wurde eine Choleinsäure isoliert, welche auf 1 Molekül Fettsäure 8 Moleküle Desoxycholsäure enthielt. Als Fettsäurebestandteile wurden Palmitinsäure und Stearinsäure gefunden, jedoch sind auf synthetischem Wege auch Choleinsäuren mit anderen gesättigten und ungesättigten Fettsäuren erhalten worden. Die biologische Bedeutung der Bildung der Choleinsäure besteht darin, daß in der Anlagerungsverbindung an die Gallensäuren die Fettsäuren wasserlöslich werden, und man erblickt heute in der Bildung der Choleinsäuren eine der Voraussetzungen sowohl für die Emulgierung der Fette im Darm als auch für ihre Resorption durch die Darmwand (s. S. 315, 321).

Außer den Fettsäuren können sich aber auch noch eine große Zahl von ganz verschiedenen organischen Körpern nach dem Choleinsäureprinzip mit Desoxycholsäure vereinigen, u. a. auch das Cholesterin und das Carotin (s. S. 54). Alle diese Stoffe werden durch die Anlagerung wasserlöslich und, soweit es sich um biologisch wichtige Stoffe handelt, ist das besonders bedeutungsvoll, damit auch resorbierbar („*hydrotrope Wirkung*"). Das Bildungsprinzip und das eigenartige physikalische Verhalten der Choleinsäuren in bezug auf ihre Löslichkeit haben also über

den speziellen Fall der Fettsäuren hinaus eine ganz allgemeine Bedeutung und Gültigkeit. Von den einfachen Gallensäuren ist lediglich die Desoxycholsäure zur Bildung von Choleinsäuren befähigt. Das Bauprinzip der Choleinsäuren findet sich aber auch bei der Glykodesoxycholsäure und der Taurodesoxycholsäure, die beide als Choleinsäuren aus der Galle isoliert werden konnten.

Die nahen chemischen Beziehungen zwischen dem Cholesterin und den Gallensäuren haben natürlich zu der Vorstellung geführt, daß das Cholesterin die Muttersubstanz der Gallensäuren im Organismus ist. Der Versuch jedoch, entweder durch Fütterung oder durch Injektion von Cholesterin oder Cholesterinestern die Gallensäurebildung zu steigern, verlief völlig negativ. Der positive Ausfall bei dem Versuche das gleiche durch Koprosterin zu erzielen, kann nicht als beweisend angesehen werden, da die Mehrausscheidung an Gallensäuren die gleichzeitige Zufuhr an Koprosterin um ein mehrfaches übertraf; es handelt sich also offenbar mehr um eine Reizwirkung des Koprosterins als um seine Umwandlung. So erscheint heute als die wahrscheinlichste Annahme die Vorstellung, daß das Cholesterin und die Gallensäuren aus einer gemeinsamen Vorstufe sich herleiten, daß aber von einem bestimmten Punkte ab eine Verzweigung des Aufbauweges erfolgt, so daß entweder Gallensäuren oder Cholesterin entstehen.

Die Bedeutung der Sterine als Grundstoffe für andere biologisch wichtige Körper ist mit den Beziehungen zu den Gallensäuren noch nicht erschöpft, es kommen hinzu die nahe Verwandtschaft mit den antirachitischen Vitaminen, den Hormonen der Nebennierenrinde und den verschiedenen Sexualhormonen (s. S. 189, 198 u. 217 ff.). Weiterhin stehen die Sterine auch noch zu anderen Stoffen in nächster struktureller Beziehung, den Saponinen und den herzwirksamen Stoffen aus Digitalis und Strophantus. Diese Stoffe haben jedoch eher ein pharmakologisches als ein physiologisches Interesse.

Schrifttum.

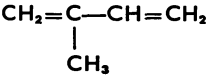
LETTRE, H. u. H. H. INHOFFEN: Über Sterine, Gallensäuren und verwandte Naturstoffe. Stuttgart 1936.

D. Carotinoide.

Die Carotinoide sind gelbe bis tiefviolette Farbstoffe. Wegen ihrer Löslichkeit in Fetten und Fettlösungsmitteln werden sie auch als *Lipochrome* bezeichnet und den Lipoiden zugerechnet. Im Tier- und besonders im Pflanzenreich sind die Carotinoidfarbstoffe weit verbreitet. Bisher sind etwa 20 verschiedene natürlich vorkommende Carotinoide bekannt geworden, und durch chemische Eingriffe sind aus diesen zahlreiche Abbau- und Umwandlungsprodukte mit Carotinoidcharakter erhalten worden. Bei ihrem natürlichen Vorkommen sind die Carotinoide immer mit den Lipoiden und Fetten vergesellschaftet. In der Pflanze finden sie sich häufig als Farbwachse, also als Ester eines Carotinoids mit Alkoholcharakter und einer höheren Fettsäure, im tierischen Gewebe sind sie gelegentlich, so im *Astacin* aus Hummerschalen, in Verbindung mit Eiweiß, also als Chromoproteide, aufgefunden worden. Die meisten Carotinoide finden sich jedoch, schon durch ihre chemische Konstitution bedingt, in freier Form.

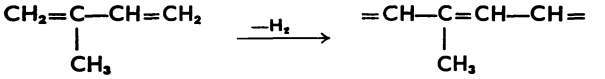
Ihrem chemischen Charakter nach lassen sie sich in zwei Gruppen gliedern, von denen die erste aus hochmolekularen, ungesättigten Kohlenwasserstoffen besteht, die zweite außerdem noch Sauerstoff

enthält. Die Doppelbindungen liegen als konjugierte Doppelbindungen (>C=CH—CH=C<) vor, und der Farbstoffcharakter der Carotinoide beruht auf ihrer Polyennatur. Sättigt man die Doppelbindungen ab, so geht der Farbstoffcharakter verloren. Da außerdem nachgewiesen werden konnte, daß die Carotinoide CH_3-Seitenketten haben, war ein Hinweis auf ihren formalen Zusammenhang mit dem **Isopren** (Methylbutadien) gegeben;

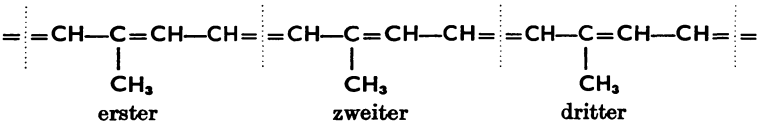


Isopren

die Carotinoide sind also ebenso wie andere Naturstoffe, so die Terpene, der Kautschuk und das Phytol, als Isoprenderivate gekennzeichnet. Der Zusammenlagerung der in den Carotinoiden vereinigten Isoprenreste geht offenbar eine weitere Dehydrierung etwa nach dem Schema



voraus, und durch Verknüpfung derartiger Isoprenreste baut sich dann das Gerüst der Carotinoide auf:

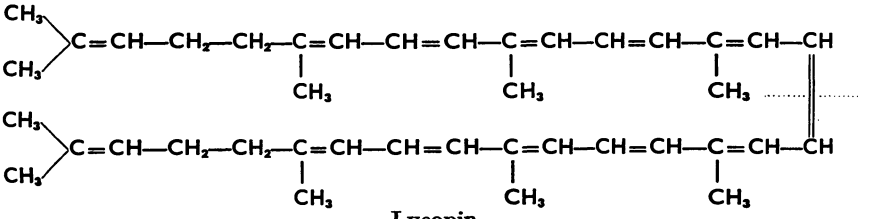


erster zweiter dritter

Isoprenrest

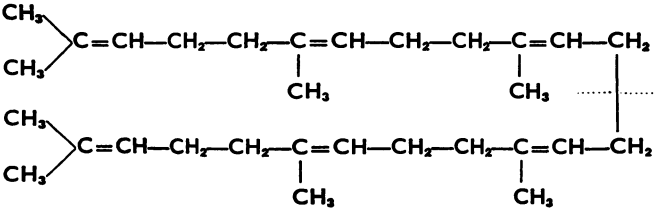
Der Abschluß einer solchen Polyenkette, die bei den verschiedenen Carotinoiden aus einer wechselnden Zahl von Gliedern besteht, erfolgt, soweit bisher bekannt, durch Methylgruppen, durch sauerstoffhaltige Gruppen oder durch hydroaromatische Kerne. Bei den sauerstoffhaltigen Gruppen handelt es sich entweder um Carboxylgruppen oder um in die hydroaromatischen Kerne eingefügte Alkohol- oder Ketogruppen.

Ein rein aliphatischer Kohlenwasserstoff ist der Farbstoff der Tomate, das *Lycopin*.



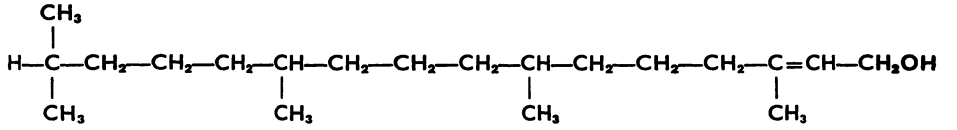
Lycopin

Seine strukturelle Verwandtschaft mit dem *Squalen*, einem im Haifischleberöl vorkommenden Kohlenwasserstoff, ist augenscheinlich, und auch



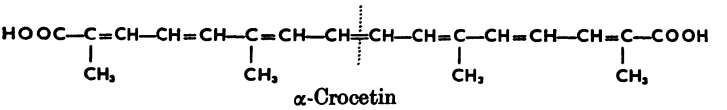
Squalen

das *Phytol*, auf dessen strukturelle Beziehungen zu den Carotinoiden schon zu Beginn dieses Kapitels hingewiesen wurde, hat einen ganz ähnlichen Bau:



Phytol

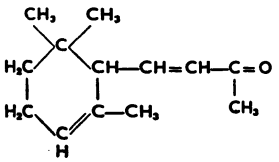
Das Phytol hat als Baustein einiger biologisch wichtiger Stoffe eine große Bedeutung (s. Chlorophyll, S. 108, Vitamin E, S. 191, Vitamin K, S. 193). Von den Carotinoiden mit Säurecharakter sei angeführt das *α-Crocetin*, der Safranfarbstoff:



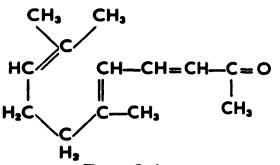
α-Crocetin

Das α-Crocetin liegt im Safranfarbstoff übrigens nicht in freier Form vor, sondern als *Crocin*. Dies ist ein Ester, in dem die beiden Säuregruppen mit je einem Molekül des Disaccharids *Gentiobiose* verestert sind. Gentiobiose ist β-Glucosido ⟨1.5⟩-6-Glucose ⟨1.5⟩. (Zur Bezeichnung der Disaccharide s. S. 23.)

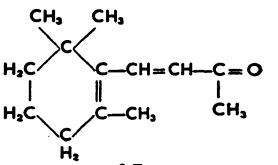
Zu den Carotinoiden, bei denen die Kette durch hydroaromatische Kerne abgeschlossen ist, gehören die *Carotine*, die dieser ganzen Farbstoffgruppe den Namen gegeben haben. In der Natur finden sich drei verschiedene Carotine, die als *α-, β- und γ-Carotin* bezeichnet werden. Sie unterscheiden sich lediglich in den endständigen Kernen. Bei diesen Kernen



α-Ionon



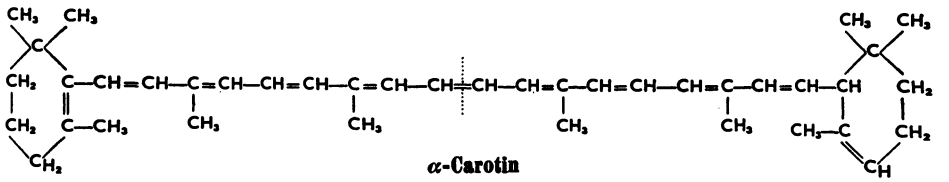
Pseudoionon



β-Ionon

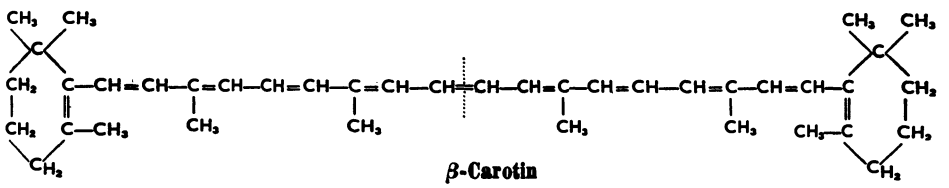
handelt es sich, und auch das weist auf die Isoprennatur dieser Stoffe hin, um die verschiedenen *Ionone*.

Das *α-Carotin* enthält das Skelet des α- und β-Ionon:



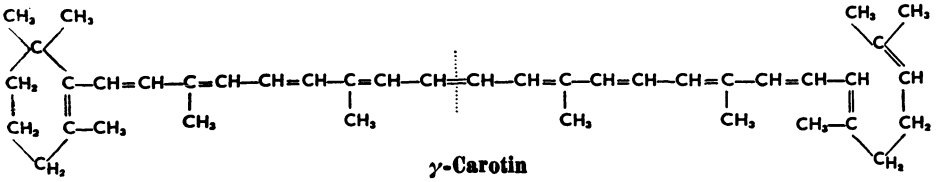
α-Carotin

Das *β-Carotin* enthält zweimal das Skelet des β-Ionon:



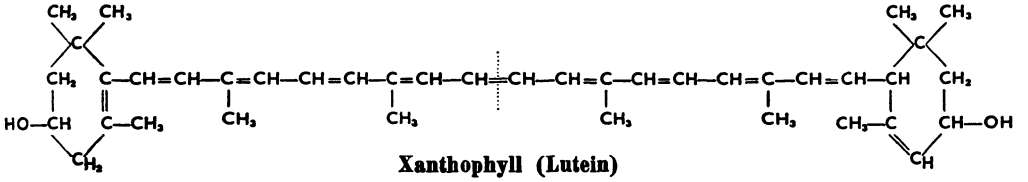
β-Carotin

Im *γ-Carotin* findet sich einmal die Struktur des β-Ionons und einmal die des Pseudoionons:



γ-Carotin

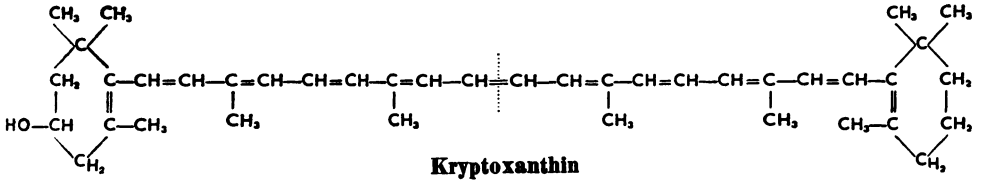
Zu den Carotinoiden mit alkoholischem Charakter gehört die Gruppe der *Xanthophylle*, die im übrigen hinsichtlich ihrer Struktur den Carotinen sehr nahe stehen. Von ihnen seien aufgeführt das *Xanthophyll* oder *Lutein* und das *Kryptoxanthin*. Das Xanthophyll (Dioxy-α-Carotin) kommt in



Xanthophyll (Lutein)

größerer Menge als das Carotin in allen grünen Blättern vor und wird auch im Eidotter gefunden.

Das *Kryptoxanthin* hat die folgende Formel, es ist also ein Mono-oxy-β-Carotin:



Kryptoxanthin

Es ist bemerkenswert, daß die Carotinoide fast ausnahmslos einen symmetrischen Bau zeigen, höchstens treten in den endständigen hydroaromatischen Ringen Differenzen auf, aber, wie in den Formeln durch die senkrechte punktierte Linie angedeutet, sind von diesem geringen Unterschied abgesehen, die beiden Molekülhälften sonst völlig identisch.

Die Carotinoide sind in ihrer Gesamtheit rein pflanzlicher Herkunft. Wenn sie also im Tierkörper in reichlicher Menge gefunden werden, so ist das allein durch die Zufuhr mit der Nahrung bedingt (PALMER). Carotinoide finden sich z. B. im Körperfett, dessen gelbe Farbe auf sie zurückgeht, in der Milch, im Corpus luteum, den Nebennieren, den Hoden, der Hypophyse und der Retina, ferner sind sie ein regelmäßiger Bestandteil des Serums. Dabei handelt es sich fast ausnahmslos um die verschiedenen Carotine, jedoch wurden in der Placenta, im Fettgewebe und im Eidotter auch Xanthophylle gefunden. Am Eidotter läßt sich im übrigen überzeugend der Zusammenhang des Carotinoidgehaltes mit der Zufuhr in der Nahrung zeigen, da Hühner, die mit carotinoidfreiem Futter gefüttert worden sind, Eier mit nahezu farblosem Dotter legen. In der Pflanze finden sich die Carotinoide meist in Begleitung des Chlorophylls. Ihre Funktion im Pflanzenstoffwechsel ist jedoch noch unklar. Vielleicht wirken sie bei der Assimilation mit. Auf eine Bedeutung für das Pflanzenwachstum könnte aber auch die Beobachtung hindeuten, daß der Bestand der Pflanzen

an Carotin zur Zeit des größten Wachstums am höchsten ist. Die Carotine selber und außerdem auch noch das Kryptoxanthin haben die allergrößte Bedeutung als Vorstufen des Vitamins A (s. S. 170). Ob auch die übrigen Carotinoide für den menschlichen und tierischen Stoffwechsel von Bedeutung sind, ist nicht erwiesen.

Schrifttum.

ZECHMEISTER, L.: Carotinoide. Berlin 1934. — Derselbe: Die Carotinoide im tierischen Stoffwechsel. Erg. Physiol. 39 (1937).

E. Eiweißkörper.

Unter den verschiedenen Bausteinen der lebendigen Substanz und gleichzeitig auch unter den Nahrungsstoffen, auf deren Zufuhr der Organismus angewiesen ist, ragen bei rein quantitativer Betrachtung drei Gruppen heraus, die Kohlehydrate, die Fette und die Eiweißkörper. Der Name Eiweiß geht auf das Vorkommen dieser Stoffe im Eierklar zurück. Gleichbedeutend mit ihm ist die Bezeichnung *Proteine,* die in früheren Jahrzehnten geprägt wurde, weil man annahm, daß unter den Baustoffen des Körpers lediglich das Eiweiß eine lebenswichtige Rolle spiele. Wenn diese Ansicht auch nicht zutrifft, so gehören doch die Eiweißkörper zu den funktionell und strukturell wichtigsten Körperbestandteilen.

Die Eiweißkörper sind Stoffe von sehr hohem Molekulargewicht. Die Elementaranalyse ergibt, daß sie regelmäßig die folgenden Elemente enthalten: C, H, O und N, dazu kommt meist noch S und P, in manchen Fällen auch Fe und gelegentlich Cu, Cl, J oder Br, in ganz seltenen Fällen auch noch andere Elemente. Der prozentische Gehalt an den Hauptelementen C, H, O und N schwankt innerhalb ziemlich enger Grenzen; z. B. findet man für die hauptsächlichen pflanzlichen und tierischen Proteine etwa 50—52% C, 6,8—7,7% H, 15—18% N und 0,5—2,0% S. Besonders charakteristisch ist der N-Gehalt, der meist 16—17% beträgt. Ebenso wie die Fette, die Oligo- und die Polysaccharide haben die Proteine einen zusammengesetzten Bau, sie lassen sich durch chemische oder fermentative Eingriffe in kleinere Spaltstücke zerlegen. Diese Spaltstücke sind die Aminosäuren, in denen die für das Eiweiß besonders charakteristischen chemischen Elemente, der Stickstoff und der Schwefel, eingebaut sind. Die Zahl der verschiedenen Aminosäuren, die bei der Spaltung der Eiweißkörper erhalten werden, ist ziemlich groß. Mit Sicherheit sind bis heute einige 20 Aminosäuren identifiziert worden, aber die Existenz einer weiteren Anzahl ist zum mindesten sehr wahrscheinlich. Die Aufarbeitung von Eiweißkörpern hat ergeben, daß in ihnen außer Aminosäuren auch noch andere, chemisch sehr verschiedenartig gebaute Gruppen vorkommen können, die unverändert als solche abspaltbar sind. Man bezeichnet sie als *prosthetische Gruppen* und unterscheidet je nach ihrem Fehlen oder Vorhandensein *die einfachen Eiweißkörper oder Proteine von den zusammengesetzten Eiweißkörpern oder Proteiden.*

Durch die Vielzahl von Aminosäuren und durch die Tatsache, daß in einem Eiweißmolekül die gleiche Aminosäure mehr als einmal vorkommen kann, ergeben sich außerordentlich zahlreiche Kombinationsmöglichkeiten, die dadurch noch weiterhin vermehrt werden, daß die Reihenfolge, in der die Aminosäuren im Eiweißmolekül angeordnet sind, von Protein zu Protein wechseln kann. Daraus folgt mit Notwendigkeit, daß es unendlich viele Eiweißkörper geben könnte, die sowohl durch die Molekülgröße als auch durch die Natur der Aminosäuren, also durch ihre chemischen und biologischen Eigenschaften voneinander verschieden sein müssen.

Tatsächlich ist auch eine sehr große Anzahl von verschiedenen Proteinen und Proteiden bekannt, und mit Sicherheit sind die Eiweißkörper von verschiedenen Tierarten verschieden, sie sind *artspezifisch*. Wahrscheinlich unterscheiden sich aber auch Angehörige der gleichen Tierart durch den Aufbau ihres Eiweißes voneinander und die Eiweißkörper aus verschiedenen Organen des gleichen Organismus sind ebenfalls spezifisch gebaut. Schließlich ist damit zu rechnen, daß unter wechselnden funktionellen Bedingungen, etwa bei krankhaften Störungen, die Eiweißkörper Änderungen in ihrer Zusammensetzung erfahren können.

Die funktionellen Aufgaben der Eiweißkörper im Betriebe des Organismus sind sehr mannigfaltig. Sie können genau so wie die Kohlehydrate und Fette als Energiespender für den *Betriebsstoffwechsel* des Körpers herangezogen werden, aber das ist sicherlich nicht ihre eigentliche Aufgabe. Wir finden die Proteine vielmehr ebenso wie die Lipoide eingebaut in das Strukturgerüst einer jeden Zelle, ja sie sind im wesentlichen die strukturelle Grundlage des Zellbaues und umgrenzen und durchziehen gemeinsam mit den Lipoiden den Raum, in dem die Lebensvorgänge sich abspielen; sie sorgen mit diesen zusammen für die Herstellung der Bedingungen, unter denen die verschiedenen Lebensvorgänge, wie fermentative Prozesse im allgemeinsten Sinne, Stoffaustausch, Änderungen des Quellungszustandes und der Oberflächenspannung sich abspielen können. Ihre Beteiligung an den Leistungen des Körpers ist also durchaus nicht auf chemische Reaktionen beschränkt, sondern schließt die physikochemischen Grundlagen des Zellstoffwechsels ein.

Die Eiweißkörper bilden als hochmolekulare Stoffe in Wasser keine echten, sondern kolloidale Lösungen (s. S. 151), und gerade diese Eigenschaft ist von größter physiologischer Bedeutung. Die Wassermoleküle in einer solchen Lösung sind zwar in dem Sinne „frei" als sie für die Lösung anderer, krystalloider Stoffe fast unbegrenzt zur Verfügung stehen, sie sind aber als „gebunden" anzusehen, weil sie noch eine engere Bindung mit den Eiweißmolekülen eingehen, so daß sie diese gleichsam mit einer Wasserhülle umgeben. Dadurch erhalten aber die Zellen und die Körperflüssigkeiten eine zähviscöse Beschaffenheit. Die *Wasserbindung* durch die Proteine kann überdies starken Schwankungen unterworfen sein. Das gilt besonders für die Eiweißkörper der Blutflüssigkeit, so daß ihnen damit die Hauptrolle für den Wassertransport im Körper zukommt. Andere Eiweißkörper haben wieder eine ganz andere funktionelle Bedeutung, weil sie für stärkere mechanische Inanspruchnahme gebaut sind und dem Körper als *Stütz- oder Gerüstsubstanzen* dienen.

Die ganz besondere biologische Bedeutung der Eiweißkörper geht aber vor allem daraus hervor, daß jeder Organismus auf eine bestimmte, minimale Eiweißzufuhr angewiesen ist *(absolutes Eiweißminimum)*, die zur Bestreitung seines *Baustoffwechsels* dient, d. h. zur Wettmachung des Eiweißabbaues, der offenbar mit der Beanspruchung der Gewebe durch ihre funktionellen Leistungen verbunden ist (s. S. 330). Diese Veränderungen spielen sich wohl in erster Linie am Kerneiweiß ab, wie man aus Änderungen von Form und Färbbarkeit des Kerns unter verschiedenartigen Bedingungen schließen kann.

Schließlich kann das Eiweiß auch als *Reservestoff* in die Zellen eingelagert werden. Das gilt besonders für die Leberzellen. In pflanzlichen Zellen werden sogar manchmal krystallisierte Eiweißkörper als Einschlüsse beobachtet. Doch tritt die Funktion der Eiweißkörper als Reservestoffe gegenüber ihren sonstigen Aufgaben zurück.

a) Aminosäuren.

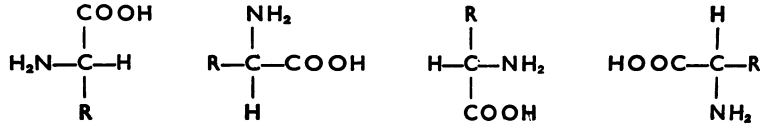
Die Aminosäuren sind Fettsäuren, in denen an einer Stelle der Kohlenstoffkette ein H-Atom durch die Aminogruppe ersetzt ist. Zur Kennzeichnung der C-Atome in einer längeren Kette werden sie, ausgehend von dem der Carboxylgruppe benachbarten, mit griechischen Buchstaben bezeichnet:

$$\cdots \underset{\varepsilon}{CH_2}—\underset{\delta}{CH_2}—\underset{\gamma}{CH_2}—\underset{\beta}{CH_2}—\underset{\alpha}{CH_2}—COOH$$

Aminosäuren kommen außer als Bausteine von Eiweißkörpern auch in freier Form in der Natur vor, aber unabhängig davon sind alle natürlich vorkommenden Aminosäuren (mit einer Ausnahme, s. S. 64) α-Aminosäuren, also nach der allgemeinen Formel

$$R \cdot \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}} \cdot COOH$$

gebaut. Man sieht, daß durch die Einführung der Aminogruppe das α-C-Atom asymmetrisch wird. Die natürlich vorkommenden Aminosäuren sind deshalb, mit alleiniger Ausnahme der einfachsten, des Glykokolls, optisch aktiv, und zwar drehen sie die Ebene des polarisierten Lichtes teils nach rechts und teils nach links, jedoch gehören sie strukturell alle zur l-Reihe (s. S. 2, Glycerinaldehyd), so daß man zur Beschreibung ihres optischen und strukturellen Verhaltens, die auch für die Kohlehydrate gebräuchliche Bezeichnungsweise anwendet. Bei der Projektion des Modells einer l-Aminosäure auf die Ebene des Papiers ergeben sich die folgenden Strukturformeln (die natürlich alle miteinander identisch sind):



Strukturformeln der l-Aminosäuren

In besonderen Fällen können Aminosäuren durch Substitution an einem zweiten C-Atom auch zwei asymmetrische C-Atome haben.

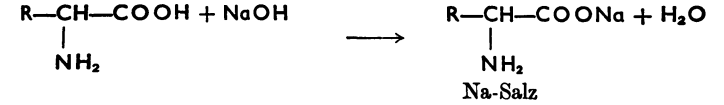
1. Ampholytnatur und Salzbildung.

Durch den gleichzeitigen Besitz einer Gruppe mit saurer und einer solchen mit basischer Funktion sind die Aminosäuren *Ampholyte* (s. S. 137). Sie können also unabhängig von den Reaktionsbedingungen sowohl als Säuren wie als Basen in Reaktion treten. Bei den meisten Aminosäuren sind basische und saure Eigenschaften etwa gleich stark, so daß sie also in wässeriger Lösung fast neutral reagieren. Sie können als Ampholyte sowohl durch die basische $-NH_2$-Gruppe als auch durch die saure —COOH-Gruppe Salze bilden. Bei saurer Reaktion verhalten sie sich wie Basen, d. h. die Aminogruppe wird zur Salzbildung herangezogen, während umgekehrt bei alkalischer Reaktion die Säuregruppe in Reaktion tritt (s. auch S. 139). Auf der Ampholytnatur, der Eigenschaft, die sich in dieser doppelten Möglichkeit Salze zu bilden auswirkt, beruht eine der wichtigsten Eigenschaften der Aminosäuren und der Eiweißkörper im Organismus, die *Pufferwirkung* (s. S. 141).

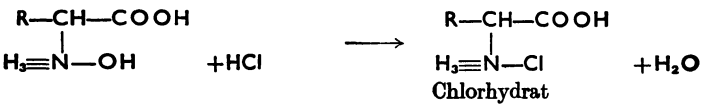
Die basische Funktion der Aminogruppe kann man sich am besten klar machen, wenn man annimmt, daß nach dem gleichen Prinzip, nach

dem Ammoniak unter Wasseraufnahme in Ammoniumhydroxyd übergeht und dabei die Fähigkeit zur Salzbildung gewinnt, auch der dreiwertige N der Aminogruppe unter Wasseraufnahme formal fünfwertig wird und nunmehr OH-Ionen abdissoziieren kann. Die Möglichkeiten der Salzbildung durch Aminosäuren lassen sich also folgendermaßen formulieren:

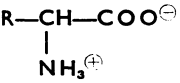
1. Alkalische Reaktion:



2. Saure Reaktion:



In Wirklichkeit sind die Aminosäuren in ihren Lösungen überwiegend als Zwitterionen



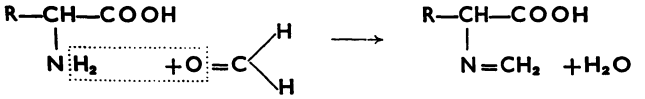
enthalten (s. S. 138f.).

Eine Reihe von Salzen der Aminosäuren sind sehr schwer löslich, so solche mit Schwermetallen, die den Säurewasserstoff ersetzen, sowie mit organischen Säuren, die Verbindungen mit der Aminogruppe eingehen. Für präparative Zwecke macht man häufig z. B. von der Fällbarkeit einiger Aminosäuren durch Quecksilbersalze oder Pikrinsäure Gebrauch. Von den Schwermetallsalzen sind die Kupfersalze wegen ihrer typischen Löslichkeit oder Krystallform gut zur Identifizierung einer Reihe von Aminosäuren geeignet.

2. Bestimmung der Säure- oder Aminogruppen.

Ebenso wie bei der Salzbildung kann auch bei anderen chemischen Reaktionen die Säure- oder die Aminogruppe isoliert beansprucht werden. Von besonderer Wichtigkeit ist bei der Untersuchung von Eiweißkörpern oder Eiweißspaltprodukten die exakte Bestimmung des Gehaltes an freien Amino- oder Säuregruppen. Sie läßt sich dann durchführen, wenn es gelingt, die Gruppe, die nicht bestimmt werden soll, so zu verändern, daß sie bei der alkali- oder acidimetrischen Bestimmung nicht mehr reagieren kann. So läßt sich die Säuregruppe titrieren, wenn man der Lösung in bestimmter Konzentration Alkohol oder Aceton zufügt und auch die Aminogruppe läßt sich in acetonhaltiger Lösung unter bestimmten Versuchsbedingungen ermitteln.

Von großer Wichtigkeit ist ferner die Reaktion der Aminogruppe mit Formaldehyd *(Formoltitration)*. Bei ihr werden die beiden H-Atome der Aminogruppe durch die Methylengruppe $=CH_2$ ersetzt; dabei verliert die Aminosäure ihren neutralen Charakter und es entsteht ein saures Produkt, das sich mit Lauge titrieren läßt (SØRENSEN).

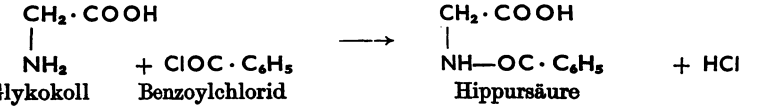


Formulierung der Formolreaktion

3. Reaktionen der Aminogruppe.

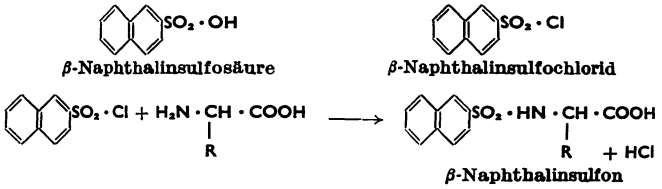
α) Von großer Wichtigkeit sowohl aus chemischen wie aus biologischen Gründen sind die Reaktionen der Aminogruppe mit Säuregruppen. Sehr

häufig entstehen dabei besonders charakteristische Verbindungen der betreffenden Aminosäuren, so daß ihr Nachweis und auch ihre Isolierung häufig durch diese Reaktionen gelingt. Das gilt z. B. für die *Kuppelung mit Benzoylchlorid*, die zu den Benzoesäurederivaten führt. Am bekanntesten ist die Bildung des Benzoylglykokolls, der *Hippursäure*, die sich auch im Organismus aus Benzoesäure und Glykokoll vollzieht (s. S. 270):

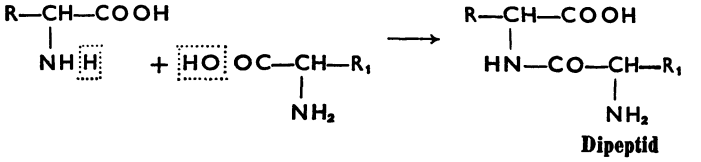


Da die Kuppelung bei alkalischer Reaktion vorgenommen werden muß, entstehen nicht die freien Säuren, sondern ihre Alkalisalze.

Eine ganz entsprechende Reaktion ist die *Kuppelung mit β-Naphthalinsulfochlorid*.

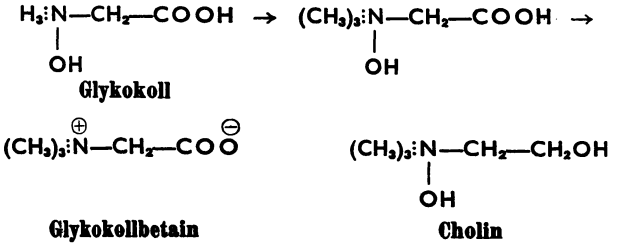


Nach dem gleichen Prinzip kann sich aber auch die Aminogruppe einer Aminosäure mit der Carboxylgruppe einer zweiten vereinigen. Diese Art der Bindung wird als *Peptidbindung* bezeichnet, das entstandene Reaktionsprodukt ist ein *Dipeptid*. Wird mit ihm in der gleichen Weise ein drittes Aminosäuremolekül verknüpft, so erhält man ein *Tripeptid* und durch öftere Wiederholung lassen sich Polypeptide aufbauen.



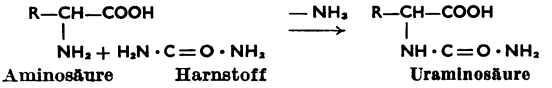
Da man bei der Spaltung der Eiweißkörper ebenfalls Peptide erhält, muß man schließen, daß *auch im Eiweißmolekül Aminosäuren durch die Peptidbindung miteinander vereinigt* sind (s. S. 70, 75).

β) In der Aminogruppe, die durch Aufnahme eines Moleküls Wasser fünfwertigen Stickstoff enthält, lassen sich die 3 H-Atome leicht durch Alkyle, besonders durch Methylreste ersetzen; kommt es dann noch zum Austritt von Wasser zwischen der Carboxylgruppe und der am Stickstoff befindlichen OH-Gruppe, so erhält man ein *Betain*. Das einfachste Betain ist das Glykokollbetain

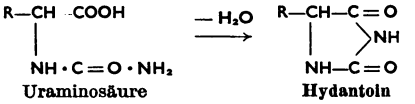


auch einfach Betain genannt. Wie die Formel zeigt, hat das Betain gleichzeitig eine positive und eine negative elektrische Ladung. Es kommt also als „Dipol" oder „Zwitterion" vor (s. S. 138). Die Dipolstruktur, auf die bereits beim Lecithin hingewiesen wurde, hat sicherlich auch eine besondere biologische Bedeutung. Auch die Betaine von anderen Aminosäuren sind bekannt. Sie finden sich vorzugsweise in Pflanzen. Das Betain kann, wie der Vergleich der Formeln zeigt, als Oxydationsprodukt des Cholins aufgefaßt werden. Ob es sich dabei um mehr als einen formalen Zusammenhang handelt, ist nicht mit Sicherheit bekannt.

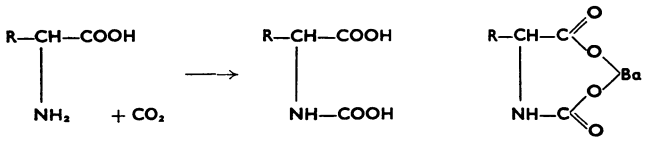
γ) Durch Anlagerung von Harnstoff an die Aminogruppe entstehen unter Abspaltung von Ammoniak die *Uraminosäuren*, die bei einigen Aminosäuren schwer lösliche, gut krystallisierende Verbindungen sind.



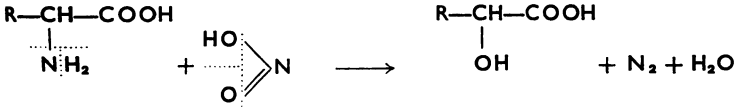
Zwischen der Aminogruppe des Harnstoffrestes und der Carboxylgruppe kann es zum Austritt von Wasser kommen, wobei die *Hydantoine* entstehen, die ebenso wie die Uraminosäuren zur Identifizierung mancher Aminosäuren brauchbar sind.



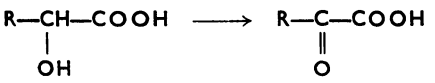
δ) Eine weitere typische Reaktion der Aminogruppe ist die Anlagerung von Kohlendioxyd unter Bildung der *Carbaminosäuren*, deren Ca- und Ba-Salze meist im Gegensatz zu sonstigen Ca- und Ba-Salzen durch gute Löslichkeit ausgezeichnet sind.



ε) Läßt man auf Aminosäuren *Salpetrige Säure* einwirken, so verhalten sie sich wegen des Besitzes der Aminogruppe genau so wie andere einfache Amine oder Amide, d. h. der Stickstoff der Aminogruppe wird ebenso wie der Stickstoff der Salpetrigen Säure in elementarer Form in Freiheit gesetzt, während die Aminogruppe durch die Hydroxylgruppe ersetzt wird. Da für jede Aminogruppe ein Molekül Stickstoff frei wird, eignet sich diese Methode zur quantitativen Bestimmung der freien Aminogruppen (Methode nach VAN SLYKE).

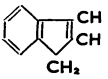


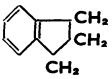
Die auf diesem Wege entstandenen Oxysäuren können durch Oxydation in die entsprechenden Ketosäuren übergehen:

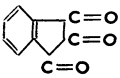


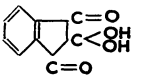
Die Bildung von Ketosäuren aus Aminosäuren auf oxydativem Wege, wobei die Aminogruppe als Ammoniak abgespalten wird, ist eine wichtige biologische Reaktion, da der Endabbau der d-Aminosäuren sich auf diesem Wege vollzieht (s. S. 365). Aber auch zu der umgekehrten Reaktion des Aufbaus von Aminosäuren aus Oxy- bzw. Ketosäuren und Ammoniak ist der Organismus befähigt und dadurch in der Lage, eine Reihe von Aminosäuren aus N-freiem Material zu synthetisieren (s. S. 360).

ζ) Eine Anzahl der Aminosäuren kann, wie im folgenden gezeigt werden wird, durch spezifische Reaktionen nachgewiesen werden. Es gibt jedoch auch eine Farbreaktion, durch die die Anwesenheit geringer Mengen von Aminosäuren, von Eiweiß und Eiweißspaltprodukten erkannt werden kann. Dies ist die *Ninhydrinreaktion.* Sie besteht im Auftreten einer Blaufärbung beim Erhitzen von Ninhydrin (Triketo-hydrindenhydrat) mit einer Aminosäurelösung.


Inden

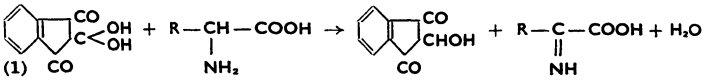

Hydrinden

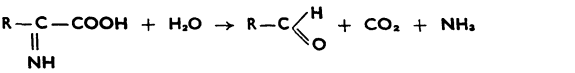

Triketo-hydrinden

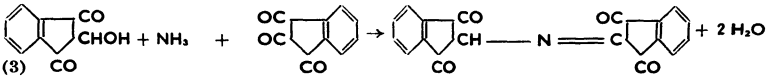

Triketo-hydrinden-hydrat

Die Reaktion ist nicht spezifisch für Aminosäuren, sondern fällt auch mit Ammoniumsalzen sowie mit Aminen positiv aus.

Für die einfachen Aminosäuren verläuft die Reaktion in verschiedenen Stufen wahrscheinlich nach dem folgenden Schema:


(1)

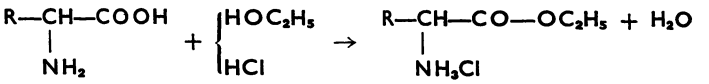

(2)


(3)

(blauer Farbstoff)

4. Reaktionen der Säuregruppe.

Angesichts der großen Zahl und Mannigfaltigkeit der Reaktionen der Aminogruppe liegen die Verhältnisse für die Säuregruppe wesentlich einfacher. Hier spielt eigentlich nur eine Reaktion eine allerdings sehr bedeutende Rolle. Das ist die von E. Fischer in die Eiweißchemie eingeführte Veresterung der Säuregruppen, die man in der Weise durchführt, daß man in die alkoholische Lösung einer Aminosäure Chlorwasserstoff einleitet. Der Alkohol verestert sich mit der Säuregruppe und die Salzsäure lagert sich an die Aminogruppe an. Man erhält also nicht die freien Ester, sondern die *Esterchlorhydrate.*



Durch Alkalien lassen sich die Esterhydrochloride in die stark basischen Ester überführen. Gemische solcher Ester, wie sie z. B. bei der

Aufarbeitung von Eiweißhydrolysaten erhalten werden, können dann durch fraktionierte Destillation getrennt werden. Auf diese Weise sind eine große Zahl von Aminosäuren erstmalig als Bestandteile der Eiweißkörper nachgewiesen worden.

Von großer biologischer Bedeutung ist ferner die Abspaltung von CO_2 aus der Carboxylgruppe, die bei manchen Aminosäuren schon durch einfaches Erwärmen erzielt werden kann. Dabei gehen die Aminosäuren über in die *Amine* mit einem C-Atom weniger:

$$\begin{array}{l} R \cdot CH(NH_2)-COOH \end{array} \xrightarrow{-CO_2} \begin{array}{l} R \cdot CH_2 \\ | \\ NH_2 \end{array}$$

Eine solche Aminbildung spielt sich auch im Zellstoffwechsel selber in gewissem Umfange ab. Die dabei entstehenden Amine werden *proteinoge Amine* genannt, sie sind häufig Stoffe von großer biologischer Wirksamkeit (s. S. 369, Histamin und Tyramin). Fernerhin kommt es dauernd im Darm zu bakteriellen Zersetzungsvorgängen an den Eiweißspaltprodukten und damit ebenfalls zur Entstehung von Aminen (s. S. 318, Putrescin und Cadaverin).

5. Einteilung der Aminosäuren.

Als kennzeichnendes Merkmal einer Aminosäure wurde im vorhergehenden der gleichzeitige Besitz einer Carboxylgruppe und einer Aminogruppe bezeichnet. Die Mehrzahl der Aminosäuren ist tatsächlich nach diesem einfachen Prinzip gebaut, man nennt sie deswegen *Monoamino-monocarbonsäuren.* Daneben gibt es aber andere Aminosäuren, in denen entweder die Carboxylgruppe oder die Aminogruppe doppelt vertreten sind; es sind das die *Monoamino-dicarbonsäuren* und die *Diamino-monocarbonsäuren.* Wegen des Mehrbesitzes entweder einer basischen oder einer sauren Gruppe sind die Lösungen dieser Aminosäuren nicht mehr praktisch neutral, sondern sie reagieren, beim Überwiegen der sauren Valenzen relativ stark sauer, bei Mehrbesitz einer Aminogruppe deutlich alkalisch. Da die natürlich vorkommenden basischen Aminosäuren alle 6 C-Atome haben, sind sie von KOSSEL als *Hexonbasen* bezeichnet worden.

Eine zweite Einteilungsmöglichkeit ergibt sich, wenn man sich an andere strukturelle Eigentümlichkeiten hält. Die meisten Aminosäuren leiten sich von Fettsäuren der aliphatischen Reihe ab, daneben gibt es aber auch einige sehr wichtige Aminosäuren, die Derivate verschiedener aromatischer Ringe sind; es ist also auch noch zu unterscheiden zwischen den *aliphatischen* und den *cyclischen Aminosäuren.*

6. Die einzelnen Aminosäuren.

α) Monoaminomonocarbonsäuren.

Die einfachste Aminosäure ist das *Glykokoll,* die Aminoessigsäure. Der Name (= Leimsüß) deutet auf den süßen Geschmack hin, der übrigens den meisten Aminosäuren zukommt, und ferner auf ihre Entdeckung unter den hydrolytischen Spaltprodukten des Leims. Das Glykokoll findet sich nicht in allen Eiweißkörpern, so fehlt es z. B. in denen der Milch und

in den meisten Albuminen. Jedoch ist der Organismus in der Lage Glykokoll aus N-freien Vorstufen zu synthetisieren.

Glykokoll **Sarkosin**

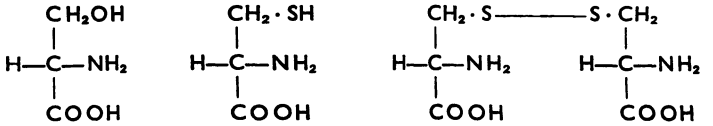
Dem Glykokoll steht strukturell sehr nahe das *Sarkosin* (Methylglykokoll), das ein Bestandteil des Muskels ist. Seine funktionelle Bedeutung und seine Herkunft sind nicht bekannt.

Das nächst höhere Homologon des Glykokolls ist das l-(+)-*Alanin* (α-Aminopropionsäure). Es ist ein Bestandteil aller Eiweißkörper, kann aber auch im Organismus aus den Oxy- und Ketosäuren mit 3 C-Atomen (Milchsäure: $CH_3 \cdot CHOH \cdot COOH$ und Brenztraubensäure: $CH_3 \cdot CO \cdot COOH$) und Ammoniak gebildet werden (s. S. 362). Es ist eine der wichtigsten Aminosäuren, da eine große Zahl der übrigen Aminosäuren, sowohl der aliphatischen wie der aromatischen, Substitutionsprodukte des Alanins sind.

l-(+)-Alanin **β-Alanin**

Eigenartigerweise gibt es außer dem Alanin, der in α-Stellung substituierten Propionsäure, auch ein β-Substitutionsprodukt, das *β-Alanin*, das die einzige bisher in Naturstoffen aufgefundene β-Aminosäure ist. Sie ist aber in freier Form nicht bekannt, sondern nur als Bestandteil einiger Peptide, die im Muskel vorkommen (s. S. 73).

Substitutionsprodukte des Alanins aus der aliphatischen Reihe sind das l-(—)-Serin, das l-(—)-Cystein und das l-(—)-Cystin.



l-(—)-Serin **l-(—)-Cystein** **l-(—)-Cystin**

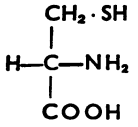
Serin ist α-Amino-β-oxypropionsäure, es wurde zuerst im Seidenleim entdeckt, ist aber auch im Schweiß aufgefunden worden.

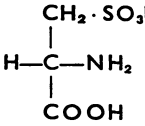
Cystein ist α-Amino-β-thio-propionsäure. Es geht durch Oxydation, besonders in Gegenwart von Schwermetallsalzen, außerordentlich leicht in Cystin über. So erhält man bei der Aufarbeitung von Eiweißhydrolysaten nicht das Cystein, sondern stets das Cystin. Cystin läßt sich aber durch Reduktion auch leicht wieder in Cystein zurückverwandeln. Dieser Übergang von Cystein (der *Sulfhydrylform* R · SH) in Cystin (die *Disulfidform* R · S—S · R) und umgekehrt ist mit großer Wahrscheinlichkeit eine Reaktion, die bei den Atmungsvorgängen im Gewebe eine bedeutungsvolle Rolle spielt (s. auch Glutathion S. 72).

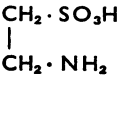
Cystin (und ebenso Cystein nach vorheriger Oxydation zu Cystin) läßt sich durch die *Schwefelbleiprobe* nachweisen: bei Erwärmen in alkalischer, Pb-Ionen-haltiger Lösung, wird der Schwefel abgespalten und verbindet sich mit den Pb-Ionen zu schwarzem Bleisulfid.

Das Cystin findet sich besonders reichlich in den Hornsubstanzen der Epidermis und ihrer Anhangsgebilde. Ein Abbauprodukt des Cysteins

ist das *Taurin*, das bereits als Bestandteil der Taurocholsäuren genannt worden ist (s. S. 51). Diese Umwandlung erfolgt durch Oxydation der Sulfhydrylgruppe bis zum Rest der Sulfonsäure und durch Decarboxylierung. Sie verläuft chemisch, wahrscheinlich aber nicht biologisch über die Zwischenstufe der *Cysteinsäure* (s. S. 376).

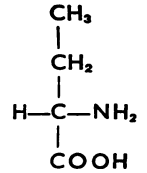

Cystein

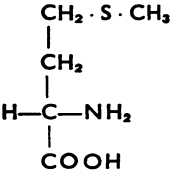

Cysteinsäure

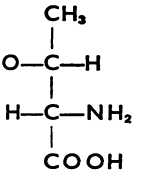

Taurin

Die *l*-(+)-*α-Aminobuttersäure* ist bisher nur als Baustein einiger weniger Eiweißkörper nachgewiesen worden, dagegen ist das Vorkommen des von ihr sich ableitenden *l*-(—)-*Methionins*, der (α-Amino-γ-methyl-thiobuttersäure) von größerer Bedeutung. Das Methionin ist neben dem Cystein die Hauptquelle des Schwefelgehaltes der Eiweißkörper. Einige Eiweiße enthalten sogar mehr Methionin als Cystein.

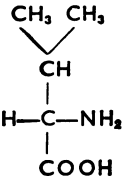
Ferner leitet sich von der Buttersäure ab, die *α-Amino-β-oxy-buttersäure*, deren Vorkommen in den Eiweißkörpern ebenso wie das des Methionins von sehr großer biologischer Bedeutung ist (s. Tabelle 67, S. 360). Da sie die gleiche Konfiguration wie die Tetrose d-(—)-Threose hat, wurde sie als *d*-(—)-*Threonin* bezeichnet. (Trotz dieser Bezeichnung gehört das Threonin zur l-Reihe!)

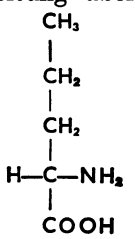

α-Aminobuttersäure


l-(—)-Methionin

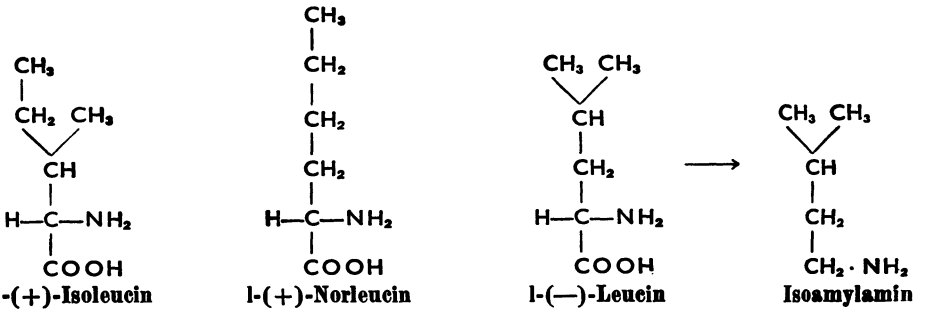

d-(—)-Threonin

Es sind zwei Aminosäuren mit je 5 C-Atomen bekannt, eine mit verzweigter C-Kette, das *l*-(+)-*Valin* (α-Aminoisovaleriansäure) und eine mit unverzweigter Kette, das *l*-(+)-*Norvalin* (α-Amino-*n*-valeriansäure). An Menge des Vorkommens und an Verbreitung überwiegt das Valin.


l-(+)-Valin


l-(+)-Norvalin

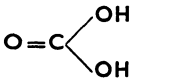
Von den Fettsäuren mit 6 C-Atomen, den Capronsäuren, leiten sich sogar 3 verschiedene Aminosäuren her: es sind das *l*-(—)-*Leucin* (α-Aminoisocapronsäure), das *l*-(+)-*Isoleucin* (α-Amino-β-methyl-β-äthyl-propionsäure) und das *l*-(+)-*Norleucin* (α-Amino-*n*-capronsäure). Auch von ihnen kommt die eine, das Leucin, in viel größerer Menge vor als die anderen.

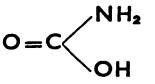


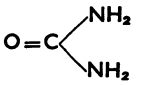
Leucin kann leicht daran erkannt werden, daß es beim Erwärmen in Isoamylamin übergeht, das sich durch einen charakteristischen Geruch auszeichnet.

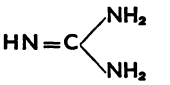
β) Diaminomonocarbonsäuren.

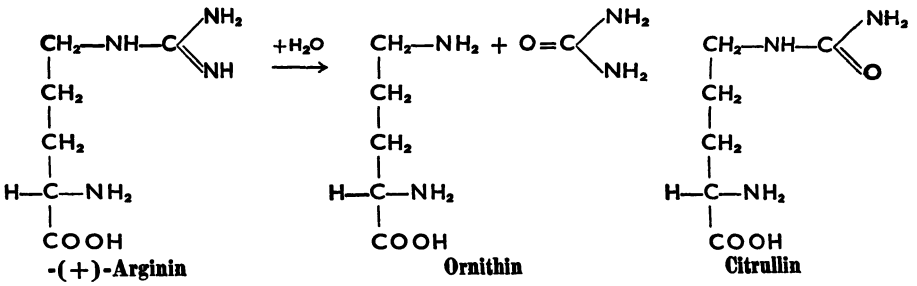
Eine der wichtigsten Aminosäuren überhaupt ist das zu den basischen Aminosäuren gehörende *l*-(+)-*Arginin*, das sich aus dem Norvalin ableiten läßt, wenn man in δ-Stellung eine Guanidino-gruppe einführt; Arginin ist also δ-Guanidino-α-amino-valeriansäure. Guanidin ist Iminoharnstoff, und Harnstoff kann als das Diamid der Kohlensäure aufgefaßt werden. Die Zusammenhänge ergeben sich aus den folgenden Formeln:


Kohlensäure


Carbaminsäure


Harnstoff


Guanidin

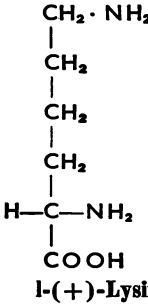


Das Arginin kommt in allen Eiweißkörpern vor, manche einfacher gebauten niedermolekularen Proteine bestehen sogar zum größten Teil aus Arginin. Beim Kochen mit Alkalien, aber auch bei Einwirkung eines in der Leber vorkommenden Fermentes Arginase (s. S. 268) wird Arginin in *Ornithin* (α,δ-Diaminovaleriansäure) umgewandelt. Anderseits kann der Organismus aus Ornithin, Kohlensäure und Ammoniak Arginin aufbauen. Dieser Aufbau verläuft wahrscheinlich über die Zwischenstufe des *Citrullins* (δ-Carbaminoornithin). Das Ornithin ist bisher als primärer Eiweißbaustein nicht nachgewiesen worden und auch das Citrullin wurde nur in einigen Eiweißkörpern gefunden. Trotzdem spielen alle drei Verbindungen eine wichtige Rolle im Stoffwechsel; ihr Zusammenhang ist nicht nur ein formaler, sondern Grundlage für die Bildung von Harnstoff als Endprodukt des Eiweißstoffwechsels (s. S. 367).

Arginin kann durch die SAKAGUCHI-*Reaktion* nachgewiesen werden: Rotfärbung bei Zusatz von Natronlauge, α-Naphthol und Na-hypochlorit. Sie beruht offenbar auf der

Gruppe $HN=C\langle^{NH_2}_{NH-}$, da andere Substanzen, die diese Gruppe enthalten, die gleiche Reaktion geben.

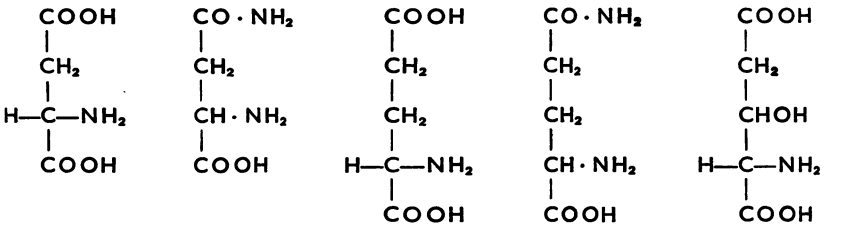
Zu den basischen Aminosäuren gehört auch das *l*-(+)-*Lysin*, die α,ε-Diamino-*n*-capronsäure. Sie findet sich in allen Eiweißkörpern, die freie Aminogruppen aufweisen.



l-(+)-Lysin

γ) Monoaminodicarbonsäuren.

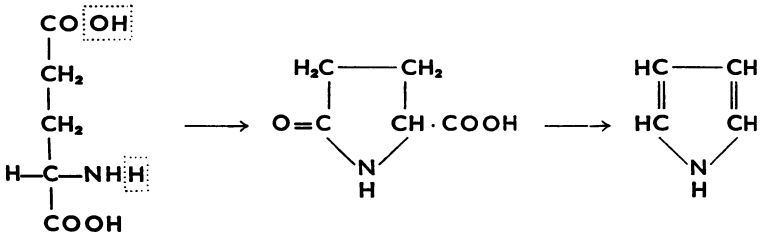
In dieser Gruppe finden wir drei Aminosäuren, die *l*-(—)-*Asparaginsäure* (Aminobernsteinsäure), die *l*-(+)-*Glutaminsäure* (α-Amino-glutarsäure) und die *Oxyglutaminsäure* (α-Amino-β-oxy-glutarsäure).



Asparaginsäure | Asparagin | Glutaminsäure | Glutamin | Oxyglutaminsäure

Neben Asparagin- und Glutaminsäure kommen auch ihre Amide, das *Asparagin* (im Spargel), und wahrscheinlich auch das *Glutamin* als Bestandteile von Eiweißkörpern vor.

Für die Glutaminsäure ist charakteristisch, daß sie beim Erhitzen leicht in Pyrrolidoncarbonsäure und weiterhin in Pyrrol umgewandelt

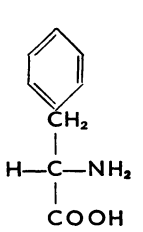


Glutaminsäure | Pyrrolidoncarbonsäure | Pyrrol

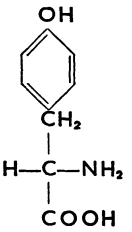
wird. Man hat sie daher mit der Synthese der Pyrrolfarbstoffe im Organismus in Zusammenhang gebracht. Die Pyrrolidoncarbonsäure wurde bisher nicht als Eiweißbestandteil nachgewiesen, dagegen sind die mit ihr verwandten Pyrrolidincarbonsäuren Prolin und Oxyprolin weit verbreitet (s. S. 69).

δ) Cyclische Aminosäuren.

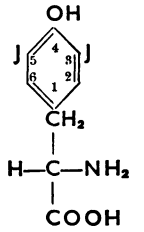
Die Mehrzahl der cyclischen Aminosäuren sind Derivate des Alanins. So die einfachsten von ihnen, das *l*-(+)-*Phenylalanin* und das *l*-(−)-*Tyrosin* (p-Oxy-phenylalanin), die beide in allen Eiweißkörpern vorkommen.



l-(+)-Phenylalanin



l-(−)-Tyrosin

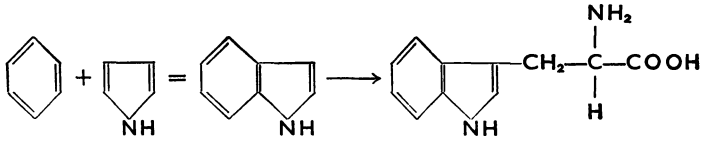


Jodgorgosäure

Die Anwesenheit des Tyrosins kann erkannt werden an der *Xanthoproteinreaktion* dem Auftreten einer gelben Farbe beim Aufkochen einer sie enthaltenden Lösung mit konzentrierter Salpetersäure. Auch das Tryptophan (s. unten) gibt diese Reaktion. Die gelbe Farbe, die bei Benetzung der Haut mit Salpetersäure auftritt, geht ebenfalls auf sie zurück. Sie beruht auf einer Einführung von Nitrogruppen in den Benzolring. Eine andere Reaktion des Tyrosins ist die MILLONsche Probe, die aber viele Phenolderivate geben und die deshalb nicht spezifisch ist.

Vom Tyrosin leitet sich her die *Jodgorgosäure* (3.5-Dijodtyrosin), die aus einigen Korallenarten und Schwämmen, aber auch aus der Schilddrüse isoliert werden konnte. Wahrscheinlich ist sie die Vorstufe des Schilddrüsenhormons Thyroxin (s. S. 211). Das Tyrosin ist möglicherweise auch die Vorstufe des Hormons des Nebennierenmarks, des Adrenalins (s. S. 201), und vielleicht auch diejenige von schwarzbraunen, als *Melaninen* bezeichneten Pigmenten (s. S. 298).

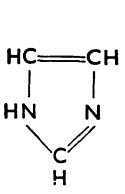
Das *l*-(−)-*Tryptophan* (β-Indol-α-amino-propionsäure) ist ebenfalls ein Substitutionsprodukt des Alanins. Das Tryptophan wird bei der Hydrolyse von Eiweiß mit Säure oder Alkali zerstört, aber bei der Trypsinverdauung in Freiheit gesetzt. Auf dies Verhalten deutet auch der Name dieser Aminosäure hin.



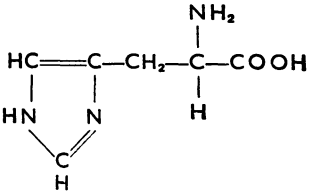
Benzol Pyrrol Indol **Tryptophan**

Das Tryptophan gibt, wie schon oben erwähnt, auch die Xanthoproteinreaktion Spezifisch ist die Probe nach ADAMKIEWICZ-HOPKINS: wird eine tryptophanhaltige Lösung mit Glyoxylsäure versetzt und dann mit konz. Schwefelsäure unterschichtet, so tritt an der Berührungsstelle der beiden Flüssigkeiten ein violetter Ring auf.

Auch das *l*-(−)-*Histidin* ist ein Derivat des Alanins (β-Imidazolyl-α-amino-propionsäure).



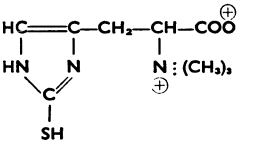
Imidazol



Histidin

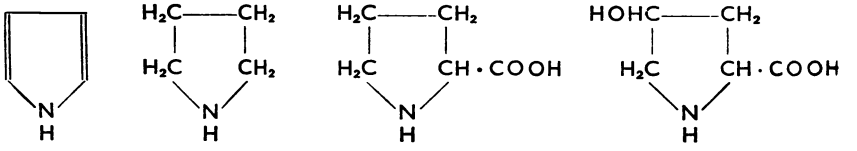
Das Histidin gehört zu den „Hexonbasen", also zu den basischen Aminosäuren, weil die Iminogruppe des Kerns basische Eigenschaften hat. Es ist als Eiweißbaustein weit verbreitet und findet sich besonders reichlich im Globin, der Eiweißkomponente des roten Blutfarbstoffes. Durch ein in der Leber vorkommendes Ferment *Histidase* wird es unter Öffnung des Ringes abgebaut.

Ein eigenartiges Derivat des Histidins ist das *Ergothionein*, das Trimethylbetain des Thiolhistidins. Es wurde zuerst aus Mutterkorn gewonnen, kommt aber auch im Blute vor.



Ergothionein

Schließlich sind noch zwei cyclische Säuren zu erwähnen, die in ihrer Struktur eigentlich nicht der Definition der Aminosäuren entsprechen, aber wie beim Histidin hat auch bei ihnen die in den Kern eingebaute Iminogruppe basischen Charakter. Es sind das *Prolin* (Pyrrolidin-α-carbonsäure) und das *Oxyprolin* (γ-Oxypyrrolidin-α-carbonsäure). Sie sind beide als Eiweißbausteine sehr weit verbreitet.



Pyrrol Pyrrolidin **Prolin** **Oxyprolin**

7. Biologische Bedeutung einzelner Aminosäuren.

Mit den hier aufgeführten Aminosäuren ist ihre Zahl wahrscheinlich noch nicht erschöpft, es ist vielmehr noch über eine Reihe von weiteren Aminosäuren, besonders von Oxyaminosäuren und auch von weiteren schwefelhaltigen Aminosäuren als Eiweißspaltprodukten berichtet worden, jedoch ist für die meisten von ihnen zum mindestens die Konstitution noch nicht mit Sicherheit bekannt, für andere wird die Existenz überhaupt bestritten. Rein mengenmäßig spielen sie im Eiweißmolekül wohl keine sehr bedeutungsvolle Rolle, dagegen kommt ihnen aus anderen Gründen wahrscheinlich eine sehr wichtige Aufgabe zu. Denn vom biologischen Standpunkt ist es, worauf im voranstehenden schon gelegentlich hingewiesen wurde, in höchstem Maße beachtenswert und wichtig, daß der Organismus in der Lage ist, eine Reihe von Aminosäuren aus N-freien Vorstufen und Ammoniak aufzubauen, während er das mit anderen Aminosäuren nicht kann; diese müssen vielmehr in dem mit der Nahrung zugeführten Eiweiß enthalten sein. Diese Tatsache hat eine außerordentliche ernährungsphysiologische Bedeutung, da nicht jedes Eiweiß alle bekannten und für den Organismus notwendigen Aminosäuren enthält. *Solange nur solche Aminosäuren fehlen, zu deren Synthese der Körper befähigt ist, ist das ein belangloser Umstand, da ihre Ab- oder Anwesenheit für den Körper gleichgültig ist, sie sind für ihn entbehrlich. Fehlen aber im Nahrungseiweiß Aminosäuren, die der Organismus nicht selber bilden kann, so treten*

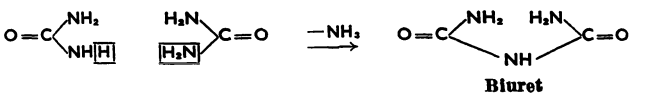
nach kürzerer oder längerer Ernährung mit derartigen Eiweißkörpern schwere Gesundheitsschädigungen ein: die fehlenden Aminosäuren sind also unentbehrlich. Die biologische Wertigkeit der verschiedenen Eiweißkörper ist also ganz verschieden (s. S. 331). Die Unentbehrlichkeit mancher Aminosäuren beruht offenbar darauf, daß sie der Körper als Bausteine für den Aufbau von spezifischen Stoffen, etwa der Hormone, gebraucht. Es ist interessant, daß eine ganze Anzahl von wichtigen Aminosäuren erst entdeckt worden ist und identifiziert werden konnte, nachdem durch Fütterungsversuche mit Aminosäuregemischen, die in ihrer Zusammensetzung etwa der bis dahin angenommenen Zusammensetzung bestimmter Eiweißkörper entsprachen, das Fehlen von unentbehrlichen Aminosäuren erwiesen wurde. So wurde erst kürzlich das Threonin von ROSE aus Caseinhydrolysaten isoliert, nachdem sich bei der Verfütterung eines Gemisches aus den bis dahin bekannten Aminosäuren des Caseins gezeigt hatte, daß durch sie allein hydrolysiertes Casein nicht ersetzt werden kann.

b) Peptide.

Wird die chemische Spaltung der Eiweißkörper nicht zu Ende durchgeführt oder werden die Eiweißkörper stufenweise durch Fermente (z. B. Pepsin oder Trypsin) abgebaut, so entstehen als *Peptide* bezeichnete Verbindungen, die bei weiterer chemischer oder fermentativer Spaltung quantitativ in Aminosäuren übergehen. Wie schon früher gesagt, sind in diesen Peptiden die Aminosäuren durch Austritt von Wasser zwischen Amino- und Carboxylgruppen miteinander vereinigt (s. S. 60).

Entsprechend der Molekülgröße eines Peptids, also der Zahl der in ihm vereinigten und bei völliger Aufspaltung freiwerdenden Aminosäuren, hat man zu unterscheiden zwischen den relativ hochmolekularen *Polypeptiden* und den niedermolekularen *Dipeptiden*, *Tripeptiden*, *Tetrapeptiden* usw. Die Zahl der Aminosäuren in den Polypeptiden steht ebensowenig fest wie die in den Eiweißkörpern selber oder wie die Zahl der Monosaccharidmoleküle in einem Polysaccharid, und sie hat wahrscheinlich ebensowenig hier wie dort eine konstante, sondern eine veränderliche Größe. Eine besondere Stellung nehmen die höchstmolekularen Polypeptide ein, die *Peptone*. Sie entstehen z. B. bei der Einwirkung des Pepsins auf Eiweißkörper und weisen in mancher Beziehung noch nahe Beziehungen zu den Eiweißkörpern auf, sind aber gerade durch das Fehlen der typischen Eiweißreaktionen (Koagulation durch verdünnte Säure oder Aufkochen, s. S. 79) von ihnen verschieden. Auch die Peptone sind nicht eindeutig zu definieren, sondern am einfachsten als Zwischenstufen zwischen Eiweiß und Polypeptiden aufzufassen. Früher hat man noch einen Unterschied zwischen Peptonen und *Albumosen* gemacht, jedoch sind die Differenzen zwischen ihnen so geringfügig und wenig charakteristisch, daß es besser ist, den Begriff „Albumose" aufzugeben.

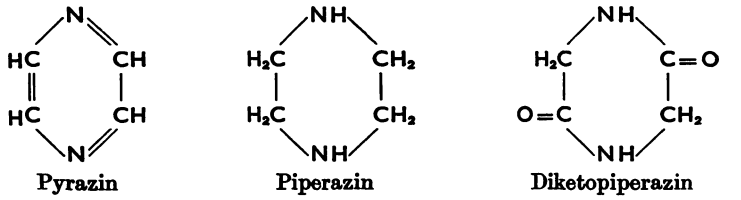
Die Peptide und daher auch die Peptone geben im allgemeinen von den Tripeptiden an aufwärts eine positive *Biuretreaktion*, d. h. es tritt beim Zusatz geringer Mengen von Kupfersulfat zu einer alkalischen Peptidlösung eine rot- bis blauviolette Farbe auf. Für die Biuretreaktion der Peptone ist der ausgesprochen rote Farbton charakteristisch. Das *Biuret*, das dieser Reaktion den Namen gegeben hat, entsteht aus 2 Molekülen Harnstoff beim trockenen Erhitzen unter Abgabe von 1 Molekül Ammoniak:

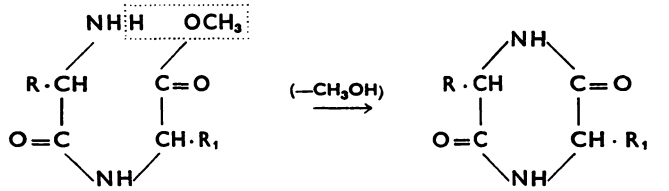


Biuret

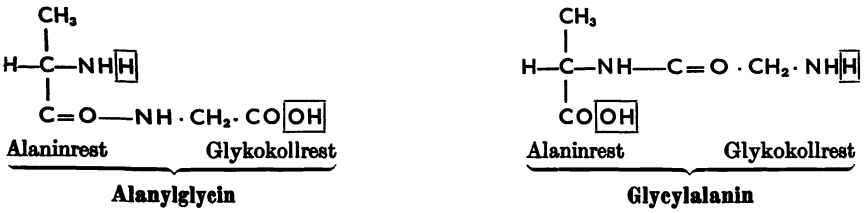
Die Isolierung und besonders die Identifizierung der bei der Hydrolyse von Eiweißkörpern entstehenden Gemische von Spaltstücken ist recht schwierig. Immerhin hat man eine beträchtliche Zahl von Dipeptiden und auch eine Reihe von Tri- und Tetrapeptiden isolieren und in ihrem chemischen Aufbau aufklären können. Die Identifizierung der höheren Peptide und ihr Vergleich mit synthetisch hergestellten Peptiden ist vor allem deswegen mit außerordentlichen Schwierigkeiten verbunden, weil mit zunehmender Zahl der Aminosäuren in einem Peptid die Zahl der Möglichkeiten für ihre Aufeinanderfolge rasch ins Ungemessene steigt. Jedoch ist es neuerdings auf eine hier nicht zu schildernde Weise gelungen, aus Peptiden jeweils die endständige Aminosäure abzuspalten und dadurch die Reihenfolge der Aminosäuren in ihnen festzulegen.

Die Methode der Isolierung von niederen Peptiden beruht auf der vorherigen Veresterung der freien Carboxylgruppen (s. S. 62). Die dabei ebenfalls anfallenden Aminosäureester können abgetrennt werden; man erhält allerdings nicht die Ester der Dipeptide, sondern aus ihnen durch Ringschluß unter Abspaltung des Alkohols entstandene Anhydride; diese sind *Diketopiperazinderivate*. Die Diketopiperazine enthalten den Kern des Pyrazins bzw. seines Hexahydrierungsproduktes, des Piperazins:





Die Bildung der Diketopiperazine bei der Isolierung der Peptide macht es unmöglich zu entscheiden, in welcher Weise die beiden Aminosäuren, die ein Dipeptid zusammensetzen, ursprünglich miteinander vereinigt waren. Es bestehen für die Vereinigung jeweils zwei Möglichkeiten, für Alanin und Glykokoll (Glycin) z. B.:



(Die Peptide werden in der Weise bezeichnet, daß an den Namen der Aminosäure, deren —COOH-Gruppe zur Bindung an die andere Aminogruppe benutzt wird, die Endsilbe -yl angehängt wird, während die Amino-

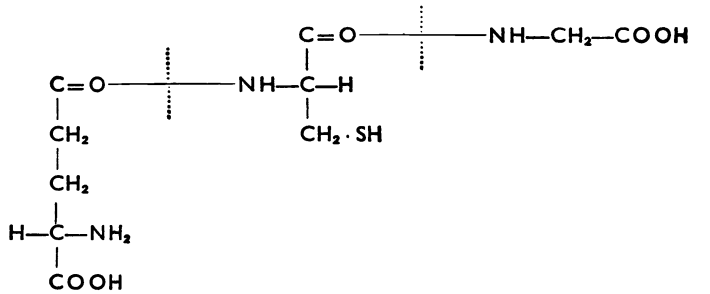
säure mit unveränderter Carboxylgruppe ihren Namen behält.) Es ist ohne weiteres ersichtlich, daß aus Alanylglycin und aus Glycylalanin bei Wasseraustritt zwischen der noch freien Amino- und Carboxylgruppe das gleiche Diketopiperazinderivat entstehen muß.

Die Diketopiperazinbildung kann auch zur Synthese von einfachen Peptiden verwandt werden, da sich bei schwachem Erwärmen die Aminosäureester unter Bildung von Diketopiperazinen vereinigen.

Mit dieser und mit anderen Methoden ist es gelungen, eine große Zahl von Peptiden aufzubauen. Das höchstmolekulare synthetisch gewonnene Peptid besteht aus 18 Aminosäuren. Solche hochmolekularen künstlichen Peptide entsprechen in manchen Eigenschaften, so auch in derjenigen der Spaltbarkeit durch das Ferment Trypsin den bei der Hydrolyse von Eiweiß erhaltenen. Jedoch sind die synthetischen Peptide nicht nur wegen der zahllosen Isomeriemöglichkeiten den natürlichen nicht ohne weiteres zu vergleichen, sondern auch deshalb nicht, weil sie meist nur aus einer sehr geringen Anzahl von verschiedenen Aminosäuren bestehen. Die Mehrzahl der Aminosäureglieder der synthetischen Peptide war Glykokoll, daneben enthielten sie noch eine geringe Zahl von Leucin- oder Tyrosinmolekülen. Andere für die biologische Bedeutung der Eiweißkörper sehr wesentliche Aminosäuren lassen sich nur schwer in Peptidbindung bringen. Aus diesem Grunde und ebenso natürlich wegen der zahllosen Isomeriemöglichkeiten ist das einer früheren Zeit vorschwebende Ziel der chemischen Synthese eines natürlichen Eiweißkörpers, wenn auch theoretisch möglich, so doch praktisch fast unerreichbar.

Von größerem unmittelbaren Interesse als die bei der Aufspaltung von Proteinen auftretenden Peptide sind *natürlich vorkommende Peptide.* Aus den verschiedensten Organen sind immer wieder eine Anzahl von Peptiden verschiedener Molekülgröße gewonnen worden, die man wohl mit dem Abbau, Aufbau und Umbau von Eiweißkörpern im Gewebe in Zusammenhang bringen muß. Ihre genaue Struktur ist naturgemäß ebensowenig bekannt, wie die Struktur der höheren Peptide, die bei der künstlichen Aufspaltung von Eiweißstoffen entstehen. Daneben gibt es aber doch einige Peptide von bekannter Struktur, die entweder durch spezifische Funktion oder durch spezifisches Vorkommen aus der Zahl der übrigen herausragen. Unter ihnen steht an erster Stelle das

Glutathion, ein Tripeptid aus Glutaminsäure, Cystein und Glykokoll.



Glutathion

Es wurde zuerst aus Hefe isoliert, ist aber auch in der Mehrzahl der tierischen Gewebe nachgewiesen worden. Auch im Verbande des Glutathions hat das Cystein die schon früher besprochene Eigenschaft durch

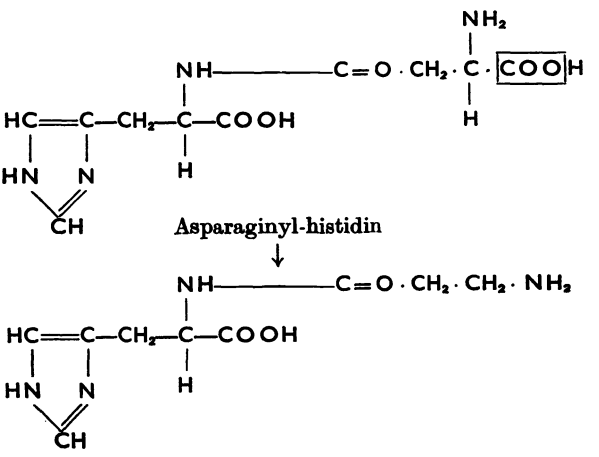
Oxydation leicht in Cystin übergehen zu können und umgekehrt durch Reduktion aus Cystin wieder Cystein zu werden. Im Gewebe liegt, anscheinend abhängig von der Richtung der Oxydationsvorgänge und von der aktuellen Reaktion, das Glutathion entweder in der Sulfhydrylform oder in der Disulfidform vor; beide gehen mit großer Leichtigkeit ineinander über:

$$2\,R\cdot SH \underset{\text{Reduktion (saure Reaktion)}}{\overset{\text{Oxydation (alkalische Reaktion)}}{\rightleftharpoons}} R\cdot S{-}S\cdot R + H_2$$

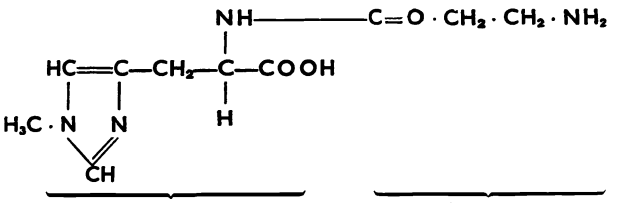
Wie in dieser Gleichung schon zum Ausdruck gebracht worden ist, erfolgt die Reduktion zur Sulfhydrylform besonders leicht bei saurer Reaktion, die Oxydation zur Disulfidform dagegen bei alkalischer Reaktion, dabei sind zu einer Änderung der Verlaufsrichtung des Vorganges schon relativ geringfügige Reaktionsänderungen ausreichend. Wegen des leichten Überganges aus der oxydierten in die reduzierte Form und umgekehrt kommt möglicherweise, wie auch schon beim Cystein hervorgehoben, dem Glutathion eine Bedeutung bei den Atmungsvorgängen im Gewebe zu. Fernerhin hat sich gezeigt, daß das Glutathion auch als Aktivator einer Reihe von fermentativen Reaktionen dient, und da auch hierbei immer nur die eine Form als Aktivator wirksam ist, können offenbar, abhängig davon, ob das Glutathion in der oxydierten oder der reduzierten Form vorliegt, diese Fermentvorgänge in Gang gesetzt oder zum Stillstand gebracht werden. Das Glutathion ist damit ein Regulator von Stoffwechselvorgängen im Gewebe (s. auch S. 273).

Zwei eigenartige Dipeptide sind als Bestandteile der Muskulatur aufgefunden worden, und zwar in den Muskeln von Säugetieren das *Karnosin* (Gulewitsch), in der von Vögeln das *Anserin* (Ackermann). Beide enthalten Histidin und β-Alanin und sind das einzige Vorkommen dieser β-Aminosäure, die ja auch ihrerseits die einzige natürlich vorkommende β-Aminosäure ist.

Um das Vorkommen von β-Alanin zu erklären, nimmt man an, daß es durch Decarboxylierung aus Asparaginsäure entstanden ist, und zwar im Verbande eines Dipeptids aus Asparaginsäure und Histidin:



Karnosin



Das *Karnosin* ist β-Alanyl-histidin, das *Anserin* ein im Kern methyliertes Methyl-karnosin. Über die funktionelle Bedeutung der beiden Stoffe lassen sich noch keine Aussagen machen, insbesondere ist nichts über ihre Beteiligung an den Stoffwechselvorgängen bei der Muskeltätigkeit bekannt.

c) Eiweißkörper.

1. Konstitution und Struktur der Eiweißkörper.

Die Eiweißkörper gehören zu den hochmolekularen Stoffen; sie sind zwar in Wasser löslich und lösen sich auch in verdünnten Laugen, Säuren und Salzlösungen, manche Proteine sogar in verdünntem Alkohol, aber es handelt sich dabei nicht um echte, sondern um kolloidale Lösungen. Dies Verhalten geht auf ihr hohes Molekulargewicht zurück. Eine Folge der kolloidalen Natur der Proteine ist, wie schon erwähnt (s. a. S. 155), ihre Tendenz mit den Wassermolekülen in nähere Verbindung zu treten, das Wasser als *Hydratationswasser* zu binden; sie gehören auf Grund dieser Eigenschaft zu den lyophilen Kolloiden (s. S. 151).

Die Bestimmung des Molekulargewichtes der Eiweißkörper mit den im allgemeinen üblichen Methoden stößt auf die gleichen Schwierigkeiten wie bei den Polysacchariden. Man hat aber Berechnungen der Mindestmolekulargewichte ausgeführt, indem man annahm, daß besonders charakteristische Gruppen, Aminosäuren oder Elemente in jedem Eiweißmolekül nur einmal vorkommen und erhielt dabei Werte von mehreren Tausend. Aber diese Größenordnung ist noch viel zu niedrig. Die zuverlässigsten Werte liefert anscheinend die Methode des *Ultrazentrifugierens* nach SVEDBERG: Eiweißlösungen werden auf einer sehr rasch laufenden Zentrifuge (bis zu 40000 Touren in der Minute) zentrifugiert; aus der Geschwindigkeit der Sedimentation oder aus der Einstellung des Sedimentationsgleichgewichtes läßt sich dann das Gewicht der abgeschleuderten Eiweißteilchen errechnen. Es wurden für eine Reihe von Eiweißkörpern die in der Tabelle 5 zusammengestellten Werte erhalten. Alle diese Werte sind annähernd Vielfache von 17600. Inwieweit diesem Befund

Tabelle 5. Molekulargewichte einiger Eiweißkörper. (Nach SVEDBERG.)

Eiweißkörper	M.-G. aus dem Sedimentationsgleichgewicht	Berechnet unter der Annahme einfacher Multipla (M.-G. = $x \cdot 17600$)
Myoglobin	17500	17600
Insulin	35500	35200 (*2*)
Ovalbumin	40500	35200
Serumalbumin (Pferd)	66900	70400 (*4*)
CO-Hämoglobin (Pferd)	68000	70400
Serumglobulin (Pferd)	150000	140800 (*8*)
Edestin	309000	282000 (*16*)
Hämocyanin (verschiedene Tierarten)	400000—6700000	422000—6800000 (*24—384*)

eine Bedeutung für die Erklärung des Aufbaues der Eiweißkörper zukommt, ist noch unklar. Da aber z. B. Eiweißkörper mit hohen Molekulargewichten in Harnstofflösungen in Spaltstücke von geringerem Molekulargewicht zerfallen, ist es nicht unwahrscheinlich, daß die größeren Moleküle durch micellare Zusammenlagerung kleinerer entstehen.

Neben den in der Tabelle 5 angeführten Beispielen von Eiweißkörpern gibt es noch eine Gruppe von eigenartigen Proteinen, die *Virusproteine*. Sie haben besonders hohe Molekulargewichte (bis zu 20 Millionen). Sie sind vor allem aber dadurch ausgezeichnet, daß sie die auslösende Ursache bestimmter übertragbarer Krankheiten (Viruskrankheiten) sind. Sie können von einem Organismus auf einen anderen Organismus übertragen werden und können sich in dem betroffenen Organismus vermehren.

Die Ermittlung der Struktur und der Konstitution der Eiweißkörper stellt den Forscher vor noch nicht überwundene Schwierigkeiten. Diese Schwierigkeiten beginnen schon mit der chemischen Reindarstellung der Eiweißkörper. Eine große Reihe von Eiweißen sind zwar in krystallisierter Form bekannt, aber die Strukturanalyse mit Röntgenstrahlen zeigt, daß es sich meist gar nicht um echte Krystalle handelt, und die chemische Analyse führt zu dem Schluß, daß diese Krystalle oft noch mit anderen organischen Stoffen verunreinigt sind.

Die übliche Methode der Darstellung von Eiweißkörpern ist die *fraktionierte Fällung durch Neutralsalze*. Sie beruht darauf, daß verschiedene Proteine eine verschieden feste Bindung mit ihrem Hydratationswasser eingehen, so daß die Salzkonzentration, die den Eiweißmolekülen das Wasser entzieht, für die einzelnen Eiweißkörper ganz verschieden ist. Man hat in früherer Zeit durch solche fraktionierte Fällungen eine große Zahl von Eiweißkörpern unterscheiden wollen, jedoch ist es ziemlich sicher, daß es sich hierbei nicht um chemisch einheitliche Körper handeln kann, ja daß die Zusammensetzung solcher Fraktionen in hohem Maße auch von den sonstigen Umständen bei der Fällung abhängt.

Wenn es so also in den meisten Fällen nicht möglich ist, das exakte Molekulargewicht der Proteine zu bestimmen und es weiterhin oft nicht gelingt, sie in absolut reiner Form darzustellen, so wäre doch schon viel gewonnen, wenn man wenigstens den strukturellen Bau der in reiner oder unreiner Form abgeschiedenen Proteine kennte. Aber bereits bei der Besprechung der Peptide haben wir darauf hingewiesen, wie schwierig es ist, schon in relativ niedermolekularen Peptiden die Reihenfolge der Aminosäuren zu bestimmen, und diese Schwierigkeiten werden natürlich bei den Eiweißkörpern selber noch unendlich viel größer, so daß auch diese Frage heute noch nicht gelöst ist. Natürlich ist es möglich, so weit verläßliche Methoden dafür zur Verfügung stehen, den Gehalt der Proteine an einzelnen Aminosäuren festzustellen (s. Tabelle 6, S. 81), aber für die Ermittlung der Konstitution ist damit noch nichts gewonnen.

Immerhin lassen sich eine Reihe von prinzipiellen Fragen entscheiden. So liefert die Aufarbeitung der Eiweißkörper als kleinste Bausteine die Aminosäuren, und wir wissen, daß allein die Verfütterung eines alle notwendigen Aminosäuren enthaltenen Gemisches den Ausfall von Eiweiß als Nahrungsstoff ersetzen kann. Aus diesem Grunde können auch die Aminosäuren keine bei der Eiweißspaltung entstandenen Kunstprodukte sein, sondern müssen im Eiweißmolekül vorgebildet vorliegen. Wir wissen auch, worauf unter anderem die positive Biuretreaktion der Eiweißkörper hinweist, daß die Verknüpfung der Aminosäuren miteinander durch die Peptidbindung erfolgt, und die Verfolgung der fermentativen Eiweißspaltung lehrt, daß bei der Eiweißspaltung immer die Zahl der freiwerdenden Aminogruppen sehr annähernd derjenigen der Carboxylgruppen

äquivalent ist (s. S. 271), daß also Peptidbindungen gespalten werden. Es wäre dann bei dem hohen Molekulargewicht der Eiweißkörper das Eiweißmolekül als ein besonders hochmolekulares Polypeptid anzusehen, in dem die Aminosäuren zu einem langen kettenförmigen Gebilde miteinander vereinigt sind. Die Frage ist aber, ob die Peptidbindung, die als Bauprinzip der Eiweißkörper durch FRANZ HOFMEISTER gefordert und von EMIL FISCHER bewiesen wurde, die einzige strukturelle Bindung im Eiweißmolekül ist. Dem widersprechen tatsächlich eine Reihe von Befunden.

Eine Zeitlang hat man geglaubt, daß im Eiweißmolekül niedermolekulare Ringsysteme nach Art der Diketopiperazine vorgebildet seien, die in unbekannter Weise assoziativ miteinander vereinigt, das Eiweißmolekül aufbauen sollten. Möglicherweise enthält das Eiweiß eine geringe Zahl solcher Diketopiperazinringe in Peptidketten eingebaut, aber es darf nicht vergessen werden, wie leicht diese Ringsysteme während der Aufarbeitung von Eiweißhydrolysaten erst sekundär gebildet werden können. Da sich ferner gezeigt hat, daß Diketopiperazine fermentativ nicht spaltbar sind, ist diese Assoziationstheorie des Eiweißaufbaus aus kleinsten Strukturelementen heute wieder verlassen.

Wenn im Eiweißmolekül nur Peptidbindungen vorkommen, so muß ein Eiweißkörper, der nur aus Monoaminomonocarbonsäuren besteht, nach dem folgenden Schema aufgebaut sein:

$$\mathbf{NH_2 \cdot R_1 \cdot CO{-}NH \cdot R_2 \cdot CO{-}NH \cdot R_3 \cdot CO \cdots NH \cdot R_x \cdot COOH},$$

d. h. er muß an dem einen Ende eine freie Aminogruppe, am anderen eine freie Carboxylgruppe haben.

Eiweißkörper enthalten zwar außer den neutralen auch basische und saure Aminosäuren, aber von den basischen Aminosäuren wird nur die zweite Aminogruppe des Lysins, die nicht in Peptidbindungen eingeht, bei der Bestimmung der freien Aminogruppen erfaßt, während die ebenfalls nicht gebundene Guanidingruppe des Arginins nicht bestimmt wird. Trotzdem überwiegt auch in lysinfreien Peptiden, die außerdem keine Dicarbonsäuren enthalten, die Zahl der freien Carboxylgruppen über die der Aminogruppen.

Weiterhin muß bei der oben angenommenen Struktur des Eiweißmoleküls auf einen N ein O kommen (das überzählige O der endständigen Carboxylgruppe kann in einer langen Kette vernachlässigt werden); die meisten Proteine enthalten aber mehr Sauerstoff als dem entspricht, es besteht ein „Sauerstoffrest". Er kann wohl teilweise durch das Vorhandensein von Oxyaminosäuren bedingt sein, denen vielleicht am Aufbau der Proteine ein größerer Anteil zukommt, als bisher angenommen wird, aber ganz kann so der Sauerstoffrest bisher nicht erklärt werden. Die Oxygruppen der Oxyaminosäuren kommen im übrigen für die Bindung von Aminosäuren aneinander nicht in Frage. Es ist noch nicht zu sagen, ob nicht vielleicht die Frage nach dem Sauerstoffrest in ganz anderer Weise ihre Aufklärung finden wird. Versuche von RIMINGTON, SØRENSEN, LEVENE haben gezeigt, daß die meisten Eiweißkörper als integralen Bestandteil ihres Moleküls Kohlehydratreste, zum Teil in recht erheblicher Konzentration enthalten, und zwar handelt es sich dabei um eine *Glucosamino-dimannose* und um eine *Glucosamino-digalaktose*. Da Kohlehydrate sauerstoffreiche Verbindungen sind, erhalten die Eiweißkörper auf diese Weise einen erheblichen Sauerstoffzuschuß.

Wenn wir an das hohe Molekulargewicht der Eiweißkörper denken, so liegt es nahe, sie ebenso wie die Polysaccharide in die Klasse der hochpolymeren Naturstoffe einzuordnen und tatsächlich hat auch die Röntgenanalyse für einige Eiweißkörper eine mikrokrystalline Struktur ergeben. Diese Eiweißkörper weisen einen faserförmigen Bau auf oder zeigen nach vorheriger Dehnung eine Faserstruktur. Danach könnte man auch von ihnen ein Bild entwerfen, das dem der Cellulose entspricht,

indem man annimmt, daß die Grundstruktur des Eiweißmoleküls die Polypeptidkette ist und daß das Makromolekül „Eiweiß" eine besonders lange Polypeptidkette ist. Es ist weiterhin denkbar, daß von diesen Polypeptidketten eine größere Anzahl durch vorderhand noch unbekannte Kräfte zu einer micellaren Struktur zusammengefaßt sind. Es können aber auch verschiedene Polypeptidketten durch bekannte chemische Kräfte, nämlich durch Hauptvalenzen miteinander vereinigt sein. Eine solche Rolle ist mit Sicherheit bisher für die —SH-Reste des Cysteins nachgewiesen, durch die z. B. im Keratin unter Umwandlung in die —S—S-Form zwei Polypeptidketten miteinander verknüpft werden.

Eine andere bedeutungsvolle Frage ist die nach der Form des Eiweißmoleküls. Es gibt mit Sicherheit fadenförmige Eiweißmoleküle. Es können aber auch die Polypeptidketten geknäuelt sein, so daß sich Kugelmoleküle ergeben. Manche Eiweißkörper (Keratin, Myosin) können in beiden Formen vorkommen und durch Dehnung bzw. Entspannung aus der einen in die andere Form übergehen (ASTBURY).

Die Vorstellung vom Aufbau des Proteinmoleküls durch Zusammenlagerung einer Reihe von Polypeptidketten würde eine Parallele darin finden, daß schon einige Aminosäuren und mehr noch eine Reihe von Peptiden, besonders wenn sie nur einen Baustein enthalten, die Neigung zur Assoziation, also zur Aneinanderlagerung haben. Sie ist auch mit der Annahme von SØRENSEN zu vereinigen, nach der das Eiweiß keine exakt definierten, unveränderlichen Moleküle besitzt, sondern ein „reversibel dissoziables Komponentensystem" ist, das in Abhängigkeit von den jeweiligen Bedingungen in eine Reihe von Teilstücken zerfallen und sich aus diesen Teilstücken wieder zusammenfügen kann. Tatsächlich zeigt sich auch bei der zuverlässigsten Bestimmung des Molekulargewichtes, der durch Ultrazentrifugieren, daß manche Proteine, abhängig von ihrer Gewinnung und Behandlung keine einheitliche Molekülgröße haben, sondern aus mehreren durch ihr Molekulargewicht verschiedenen Fraktionen bestehen können.

2. Eigenschaften und Reaktionen der Eiweißkörper.

Eiweißkörper so wie man sie durch Wasser oder verdünnte Salzlösungen aus dem Gewebe extrahieren kann, bezeichnet man als *native Eiweißkörper*, weil man annimmt, daß sich das Eiweiß in ihnen noch in dem gleichen Zustand befindet, wie im Gewebe selber. Durch verhältnismäßig einfache Eingriffe gelingt es aber schon, diesen Zustand so zu verändern, daß die Löslichkeit vermindert oder aufgehoben wird. Dies geschieht z. B. durch verdünnte Säuren oder Alkalien, durch Hitzeeinwirkung, Schütteln oder durch Bestrahlung. Man bezeichnet die Umwandlung, welche die Proteine erfahren haben, als *Denaturierung*. Ihr Wesen ist offenbar nicht einheitlich. In manchen Fällen handelt es sich um die Aufsprengung von —S—S-Brücken zwischen benachbarten Polypeptidketten. Für andere Eiweißkörper wird eine Abspaltung von Hydratationswasser angenommen; möglicherweise findet außerdem noch eine geringgradige Hydrolyse statt. Ob die Denaturierung rückgängig zu machen, also reversibel ist, ist ebenfalls eine noch nicht abschließend geklärte Frage. Von großer praktischer Bedeutung ist aber die Tatsache, daß auch Eiweißkörper, die anscheinend durch die Denaturierung ihr Löslichkeitsverhalten noch nicht verändert haben, nunmehr gegenüber manchen Einwirkungen viel empfindlicher geworden sind und viel leichter aus dem gelösten in den ungelösten Zustand übergehen; es folgt also nunmehr der Denaturierung die *Ausfällung oder Koagulation*, weil die Eiweißkörper die Affinität zu ihrem Lösungsmittel verloren haben: *die Fällung ist irreversibel.*

Anders verhält es sich mit den Eiweißniederschlägen, die man bei *Zusatz von konzentrierteren Neutralsalzlösungen* zu Eiweißlösungen erhält.

Man spricht hier nicht von einer Ausfällung, sondern von einer Ausflockung; *die Ausflockung ist reversibel:* bei Herabsetzung der Salzkonzentration durch Verdünnung gehen die Eiweißkörper wieder in Lösung, ihre Struktur und ihr Zustand können also durch die Ausflockung nicht wesentlich verändert worden sein.

Eine der wichtigsten Eigenschaften der Eiweißkörper auch im biologischen Geschehen ist ihre Fähigkeit, sich sowohl mit Säuren wie mit Basen zu verbinden. Sie besitzen also in gleicher Weise wie ihre Bausteine, die Aminosäuren, Ampholytnatur und sind dadurch in der Lage Säuren oder Laugen in größerer Menge zu binden, ohne daß es dabei zu deutlichen Änderungen der aktuellen Reaktion kommt. Man nennt diese Eigenschaft *Pufferung*. Auf die Gesetze der Pufferung und auf ihre biologische Bedeutung soll jedoch ebenso wie auf den Ampholytcharakter der Proteine erst an späterer Stelle ausführlicher eingegangen werden (s. S. 134f. u. 139f.). Daß die Fähigkeit zur Bindung von Säuren oder Basen mit ihrem Aufbau aus Gruppen mit saurem und mit basischem Charakter zusammenhängt, geht z. B. daraus hervor, daß die Säurebindung dem Gehalt an Hexonbasen, also an basischen Gruppen parallel geht.

Setzt man zu einem Eiweißkörper größere Mengen von Säuren oder Basen hinzu, so entstehen die *Acidalbumine* bzw. die *Alkalialbuminate*. Da die Eiweißkörper Ampholyte sind, können sie sowohl H- als auch OH-Ionen abdissoziieren, und man kann diese Vorgänge etwa folgendermaßen formulieren: Bei saurer Reaktion erfolgt die Dissoziation nach

$$H \cdot Alb \cdot OH \longrightarrow H \cdot Alb^{+} + OH^{-}$$

und zugesetzte Säure reagiert nach

$$H \cdot Alb^{+} + OH^{-} + \mathbf{H^{+}} + \mathbf{Cl^{-}} \longrightarrow \underset{\textbf{Acidalbumin}}{H \cdot Alb \cdot \mathbf{Cl}} + H_2O$$

Bei alkalischer Reaktion spielen sich entsprechend die folgenden Umsetzungen ab:

$$H \cdot Alb \cdot OH \longrightarrow H^{+} + Alb \cdot OH^{-}$$

und

$$Alb \cdot OH^{-} + H^{+} + \mathbf{Na^{+}} + \mathbf{OH^{-}} \longrightarrow \underset{\textbf{Alkalialbuminat}}{\mathbf{Na} \cdot Alb \cdot OH} + H_2O$$

Acidalbumine und Alkalialbuminate sind in verdünnten Säuren und Laugen löslich, fallen aber beim Neutralisieren der Lösungen wieder aus, ihre Bildung führt also neben der Salzbildung auch zu irreversiblen Veränderungen am Molekül im Sinne einer Denaturierung.

Bei den *Reaktionen der Eiweißkörper* sind zu unterscheiden die eigentlichen Eiweißreaktionen und die Reaktionen, welche die Eiweißkörper aufweisen, weil sie aus Aminosäuren aufgebaut sind. Die für die Aminosäuren charakteristischen Gruppen treten natürlich nur soweit in Reaktion als sie nicht am strukturellen Aufbau des Eiweißmoleküls beteiligt sind. Wie schon oben angedeutet, sind z. B. nicht alle Amino- und Carboxylgruppen im Eiweiß durch Peptidbindungen festgelegt, es muß also jeder Eiweißkörper auch die für sie eigentümlichen Reaktionen aufweisen. Ferner gibt die Peptidbindung natürlich in gleicher Weise eine positive Biuretreaktion wie in den Peptiden. Daneben tritt aber auch noch eine Reihe von Reaktionen auf, die für diese oder jene Aminosäure kennzeichnend sind, weil diejenigen Gruppen, auf denen sie beruhen, gleichsam aus dem Proteinmolekül herausragen. Das gilt z. B. für die SH-Gruppe des Cysteins, für die Guanidinogruppe des Arginins, die ε-Aminogruppe des Lysins und ferner für die Ringsysteme der cyclischen Aminosäuren. Damit ist verständlich, daß die Eiweißkörper auch die Reaktionen dieser Aminosäuren aufweisen müssen, soweit sie sie enthalten. Aber alle diese *Farbreaktionen* (*Schwefelbleiprobe, Xanthoproteinreaktion,* MILLON*sche Probe, Probe nach* ADAMKIEWICZ-HOPKINS und eine weitere Zahl hier nicht anzuführender Reaktionen) sind keine spezifischen Eiweißreaktionen, sondern Reaktionen auf die einzelnen Aminosäuren im Verbande des Eiweißmoleküls.

Einige der vielen Fällungsreaktionen sind typisch und spezifisch für den Nachweis der Eiweißkörper, weil sie auf Änderungen ihres physikalisch-chemischen Zustandes beruhen. Meist handelt es sich bei ihnen darum, daß nach einer primären Denaturierung das Protein ausgefällt wird. So ist die *Koagulation oder Gerinnung von Eiweiß beim Erwärmen seiner Lösungen eine der charakteristischen Eigenschaften von Proteinen.* Die Temperatur, bei der die Gerinnung erfolgt, ist für die verschiedenen Eiweißkörper nicht die gleiche, die gegen Erwärmung empfindlichsten gerinnen schon bei etwa 56°. Die Koagulationsprobe wird meist so ausgeführt, daß man zu der aufgekochten salzhaltigen Eiweißlösung einige Tropfen Essigsäure hinzufügt, um damit auch den Teil der Proteine, der nur denaturiert ist, zur Ausfällung zu bringen *(Kochprobe).* Ferner ist typisch die HELLERsche *Ringprobe* (Entstehung eines weißen Ringes beim Unterschichten einer Eiweißlösung mit Salpetersäure). Ziemlich charakteristisch sind auch eine Reihe von Fällungen mit Schwermetallsalzen, bei denen die Eiweißkörper als Salze dieser Schwermetalle ausgefällt werden. Dagegen sind die meisten anderen, vielfältig zum Eiweißnachweis angewandten Fällungsmittel (Ferrocyankalium-Essigsäure, Pikrinsäure, Sulfosalicylsäure usw.) insofern nicht streng spezifisch, als sie auch noch mit den höchstmolekularen, ja teilweise sogar mit ziemlich niedermolekularen Eiweißspaltprodukten Niederschläge bilden.

Neben diesen chemischen und physikalisch-chemischen Veränderungen am Eiweißmolekül, die durch äußere Eingriffe zuwege gebracht werden, ist eine Gruppe von biologischen Reaktionen der Eiweißkörper von außerordentlich großer Bedeutung, die man als *Abwehrreaktionen* zusammenfaßt. Bringt man Eiweißstoffe unter Umgehung des Verdauungskanals, also *„parenteral"*, in den Blutkreislauf, so wirken sie wegen der Artspezifität oder Organspezifität der Eiweißkörper als körper- oder blutfremde Stoffe, gegen deren Anwesenheit sich der Körper durch eine Reihe von Abwehrmaßnahmen wehrt. Es bilden sich Abwehrstoffe, von denen hier nur die *Präcipitine* und die *Abwehrfermente* genannt werden sollen. Die Präcipitinreaktion zeigt sich darin, daß das Blutserum eines Tieres, dem artfremdes Eiweiß parenteral zugeführt worden war, mit eben diesem selben Eiweiß Niederschläge bildet. Die artfremden Eiweißstoffe haben also im Tierkörper die Bildung von Abwehrstoffen ausgelöst, die man als Präcipitine bezeichnet und deren Eigenart darin besteht, daß sie streng spezifisch nur gegen das Eiweiß eingestellt sind, das ihre Bildung verursacht hat. Man kann demnach mit Hilfe der Präcipitinreaktion Unterschiede in den Eiweißkörpern verschiedener Herkunft ohne weiteres feststellen, trotzdem dies durch die chemische Analyse nicht möglich ist (s. auch S. 399).

Prinzipiell ähnlich verhält es sich auch mit den *Abwehrfermenten* (ABDERHALDEN). Ihre Tätigkeit richtet sich gegen blutfremdes Eiweiß. Die Gegenwart solcher Eiweißkörper führt zum Auftreten von eiweißspaltenden Fermenten im Blutplasma, die spezifisch auf den Abbau der blutfremden Eiweißstoffe eingestellt sind (s. auch S. 441). Das bekannteste Beispiel dieser Art ist die ABDERHALDENsche Reaktion. Bei der Schwangerschaft gelangen aus der Placenta blutfremde Eiweißstoffe in den Kreislauf und nach einiger Zeit finden sich in ihm auch die Abwehrfermente gegen dieses Eiweiß. Versetzt man also im Reagensglas Blutserum einer Schwangeren mit einer Lösung von menschlichem Placentareiweiß, so kommt es zu einem Abbau dieses Proteins, der am Auftreten von freien Aminosäuren nachgewiesen werden kann. Jedoch hat diese „Schwangerschaftsreaktion"

heute, wo einfachere und zuverlässigere Methoden der Schwangerschaftsdiagnose auf hormonalem Wege zur Verfügung stehen (s. S. 232) an praktischer Bedeutung verloren. Dem Nachweis anderer blutfremder Eiweißkörper durch die Abwehrferment-Reaktion (A.-R.) scheint dagegen eine große praktische Bedeutung auf vielen Gebieten zuzukommen.

Die Bildung der Präcipitine und der Abwehrfermente sind im übrigen nur Sonderfälle einer allgemeinen Bereitschaft des Körpers zu Abwehrreaktionen und zur Bildung von Abwehrstoffen.

d) Die einzelnen Eiweißkörper.

Auf die Vielzahl der aus konstitutionellen Gründen möglichen Eiweißkörper ist schon wiederholt hingewiesen worden. Nach der Kombinationslehre muß bei n verschiedenen Aminosäuren, die in einem Eiweißmolekül je einmal vorkommen sollen, diese Zahl gleich $n!$ sein; bei 20 verschiedenen Aminosäuren, einer Zahl, die ja in vielen Eiweißkörpern noch übertroffen wird, bestehen also etwa $2{,}4 \cdot 10^{18}$ verschiedene Kombinationsmöglichkeiten und diese Zahl steigt dann mit zunehmender Anzahl der Aminosäuren rasch ins Unermeßliche.

Trotzdem läßt sich in diese Fülle eine gewisse Ordnung hineinbringen. Es geschieht das schon durch die eingangs dieses Kapitels erwähnte Einteilung der Eiweißkörper in einfache und zusammengesetzte, also in *Proteine* und *Proteide*. Die weitere Unterteilung der zweiten Gruppe ergibt sich ohne weiteres aus der Natur der prosthetischen Gruppe. Natürlich kann sich die gleiche prosthetische Gruppe wieder mit einer Vielzahl ganz verschiedener einfacher Proteine vereinigen, jedoch sind diese dann gewöhnlich in ihrem Grundtypus identisch und unterscheiden sich nur in Feinheiten der Struktur.

Genau so lassen sich auch bei den einfachen Proteinen eine Reihe von Typenunterschieden feststellen, wobei für die Unterscheidung chemische, physikalische und physikalisch-chemische Differenzen maßgebend sind, so Molekülgröße, Zusammensetzung aus bestimmten Aminosäuren, Verhalten bei der Aussalzung, Koagulationstemperatur, biologische Eigentümlichkeiten, Ort des Vorkommens und anderes mehr. Unter Berücksichtigung dieser verschiedenen Gesichtspunkte ergibt sich dann die folgende

Einteilung der Eiweißkörper.

1. Einfache Eiweißkörper oder Proteine:
   - α) Protamine,
   - β) Histone,
   - γ) Gliadine (Prolamine),
   - δ) Gluteline,
   - ε) Globuline,
   - ζ) Albumine,
   - η) Gerüsteiweiße.
2. Zusammengesetzte Eiweißkörper oder Proteide:
   - α) Nucleoproteide,
   - β) Phosphoproteide,
   - γ) Glycoproteide,
   - δ) Chromoproteide.

Die Analyse der Eiweißkörper auf ihre Zusammensetzung aus einzelnen Aminosäuren *(Bausteinanalyse)* hat zur Abgrenzung der verschiedenen Eiweißkörper nicht sehr viel beigetragen. Wie die Durchsicht der nachstehenden Tabelle zeigt, in der Angehörige der verschiedenen Eiweißklassen zusammengestellt sind, ergeben sich nur in seltenen Fällen so eindeutige Zusammensetzungen, daß man allein nach ihnen ein Protein der einen

Tabelle 6. Zusammensetzung einiger Eiweißkörper.

	Serum-albumin	Ovalbumin	Lact-albumin	Serum-globulin	Fibrin	Casein	Globin	Thymus-histon	Seiden-fibroin	Elastin	Keratin	Clupein	Gliadin
Glykokoll	—	—	—	3,5	3,0	+	—	0,5	29,0	25,8	4,3	+	0,7
Alanin	4,2	8,1	2,5	2,2	3,6	1,5	4,3	3,5	19,2	6,6	3,9		2,7
Valin	—	2,5	3,3	2,0	1,0	7,2		—	—	1,0	4,0		3,3
Leucine	30,0	10,7	19,4	18,7	15,0	10,5	29,9	11,8	2,9	21,4	12,1	—	6,6
Glutaminsäure . .	7,7	13,3	12,9	8,5	14,1	21,8	1,7	3,7	1,8	0,8	8,0		43,7
Asparaginsäure .	4,4	6,2	9,3	2,5	5,9	4,1	4,4	—	0,6				1,2
Serin	0,6	—	1,8	—	0,8	0,5	0,6	—	1,5			+	0,1
Cystin	7,1	2,0	4,0	2,3	1,5	0,5	1,0	—	—		15,5		2,2
Methionin . . .		5,0	2,6		2,6	3,5	0,9		—				2,0
Lysin	13,2	3,8	10,3	8,9	10,1	6,2	8,4	7,7	0,9	+	2,5	—	1,2
Arginin	4,9	5,9	3,7	6,0	7,7	4,8	5,4	15,5	1,5	0,3	9,0	82,6	3,4
Phenylalanin . .	4,2	5,1	2,7	3,8	2,5	3,5	5,0	2,2	1,5	3,9	2,6		2,6
Tyrosin	5,8	3,8	1,9	6 6	5,3	6,8	4,0	5,2	8,9	0,3	3,0	—	5,2
Prolin	2,3	13,2	9,5	2,8	5,1	8,0	4,5	1,5	0,6	1,7	1,4	+	13,2
Oxyprolin . . .	1,0	—	—	—	—	0,3	1,0	—	—				—
Tryptophan . . .	1,4	1,4	3,1	3.1	5,0	1,7	3,6	1,5	—	—	0,7	—	0,8
Histidin	3,7	2,3	2,6	1,3	2,5	2,5	11,0	2,2	0,8	0,3	0,5	—	2,2

oder der anderen Klasse zuordnen könnte. Dies ist nur möglich, wenn man auch noch die anderen Eigenschaften mit heranzieht. (Es ist zu beachten, daß die in Tabelle 6 angegebenen Werte sicherlich nur Minimalwerte sind. Manche Aminosäuren lassen sich weder verlustlos aus den Hydrolysaten isolieren, noch sind ihre Bestimmungsmethoden absolut zuverlässig.)

1. Proteine.

α) Protamine.

Sie sind die einfachsten bekannten Eiweißkörper, ihr Molekulargewicht liegt zwischen 2000 und 3000, außerdem bestehen sie nur aus einer relativ geringen Anzahl verschiedener Aminosäuren, unter denen mengenmäßig die Hexonbasen, und zwar meist das Arginin weitaus überwiegen. Einzelne Protamine bestehen zu fast 90% aus Arginin (s. „Clupein", Tabelle 6). Sie kommen vor in den Spermatozoen von Fischen, wo sie sich in salzartiger, leicht spaltbarer Bindung an Nucleinsäuren (s. S. 87) finden. Wegen ihres hohen Gehaltes an Hexonbasen haben sie stark basischen Charakter. Nach ihrer Herkunft werden sie als *Clupein* (Hering), *Salmin* (Lachs) usw. benannt. Sie sind — wohl wegen ihrer geringen Molekülgröße — durch Pepsin nicht aufspaltbar, werden dagegen durch die anderen eiweißspaltenden Fermente des Verdauungskanals abgebaut. Im allgemeinen besteht zwischen ihrem Gehalt an Hexonbasen und Monoaminosäuren ein einfaches ganzzahliges Verhältnis (2 : 1). Wegen ihres relativ einfachen Baues ist auch bei ihnen die Strukturaufklärung am ehesten möglich. Nach Felix und Mager hat das Clupein 22 Mol Arginin und 11 Mol Monoaminosäuren, die nach dem folgenden Schema vereinigt sind:

HN<P—AA—AA—V—S—AA—AA—OP—V—AA—AA—P—AL—
AA—AA—P—S—AA—AA—V—AL—AA—COOH

Darin bedeuten:

AA Arginyl-arginin	P Prolin
AL Alanin	OP Oxyprolin
S Serin	V Valin

Endständig sind also die Iminogruppe des Prolins und die Carboxylgruppe eines Arginyl-argininrestes. Die Reihenfolge der Monoaminosäuren ist noch nicht ganz gesichert.

β) Histone.

Die Histone nehmen eine Übergangsstufe ein zwischen den Protaminen und den hochmolekularen Eiweißkörpern. Auch sie finden sich mit Nucleinsäuren salzartig verbunden in den Zellkernen. Die Zahl der verschiedenen Aminosäuren ist bei ihnen wesentlich höher (s. Tabelle 6, „Thymushiston"). Ihr basischer Charakter ist, da sie auch relativ reich an Hexonbasen sind, sehr ausgesprochen, aber doch schwächer als der der Protamine. Sie werden durch Pepsin verdaut. Dabei entsteht unter anderem als charakteristisches Spaltprodukt das *Histopepton* und auch freies Lysin.

γ) Gliadine.

Diese Eiweißkörper kommen in den Getreidekörnern vor; sie sind in Wasser und reinem Alkohol unlöslich, lassen sich aber durch 50—80%igen Alkohol aus dem Mehl extrahieren. Der Name *Prolamine,* mit dem sie auch bezeichnet werden, soll auf den hohen Gehalt an Prolin und auf die bei der Säurehydrolyse auftretende Ammoniakabspaltung hinweisen. Charakteristisch ist ihr hoher Gehalt an Glutaminsäure. Dagegen enthalten sie nur wenig oder gar kein Lysin und auch ihr Arginin- und Histidingehalt ist niedrig. Sie sind deshalb biologisch unterwertige Proteine.

δ) Gluteline.

Sie finden sich mit den Gliadinen zusammen in den Getreidekörnern, aus denen sie mit verdünnten Säuren und Basen extrahiert werden können. Aus alkalischer Lösung werden sie schon durch geringe Mengen von Ammonsulfat ausgesalzen. Gliadine und Gluteline bilden zusammen das *Klebereiweiß* oder den *Gluten.* Dieser geht beim Anrühren mit Wasser in eine klebrige Masse über und gerinnt beim Backen. Im Gegensatz zu den Gliadinen enthalten die Gluteline Lysin, so daß das Klebereiweiß als ganzes biologisch vollwertig ist.

ε) Globuline.

Sie sind eine weit verbreitete Gruppe von Eiweißkörpern. Charakteristisch ist für sie der schwach saure Charakter und die leichte Aussalzbarkeit durch Neutralsalze. Man kann sie durch Halbsättigung mit Ammonsulfat quantitativ aus ihren Lösungen ausflocken. Durch Abstufung der Ammonsulfatkonzentration lassen sich die Globuline in verschiedene Fraktionen aufteilen *(Euglobulin, Pseudoglobulin I und II),* doch sollen diese Fraktionen nicht vorgebildet sein, sondern als Kunstprodukte bei der Fraktionierung entstehen. Pseudoglobuline sind in destilliertem Wasser löslich, dagegen ist für alle echten Globuline (Euglobuline) ihre Unlöslichkeit in Wasser charakteristisch, so daß sie bei Dialyse ihrer Lösungen gegen destilliertes Wasser ausfallen. Leicht löslich sind sie in verdünnten Neutralsalzlösungen oder in schwachem Alkali, beim Ansäuern fallen sie wieder aus.

Ein besonderes Globulin ist das *Fibrinogen* des Blutplasmas, das bei der Blutgerinnung als *Fibrin* oder Faserstoff des Blutes ausfällt. Zu den Globulinen gehört auch die Hauptmenge der Proteine des Muskels, das *Myosin* und wahrscheinlich das *Myogen* (s. S. 416). Beide verhalten sich insofern sehr ähnlich wie das Fibrinogen, als sie spontan gerinnen. Ein Globulin von besonderer Bedeutung ist das *Thyreoglobulin,* ein Eiweißkörper der Schilddrüse. Dies Protein ist in der Lage Jod zu binden und hat im

biologischen Versuch die gleiche typische Wirkung wie die Schilddrüsensubstanz selber (s. S. 211).

Ein eigenartiges Protein, das wahrscheinlich auch zu den Globulinen gehört, ist der Bence-Jonessche *Eiweißkörper*, der bei Geschwülsten des Knochenmarks im Harne auftritt und bei vorsichtigem Erwärmen zwischen 60 und 70° ausfällt, um bei Temperaturen über 80° wieder in Lösung zu gehen. Beim Abkühlen wiederholt sich dies Verhalten.

Auch in pflanzlichem Material finden sich Globuline. Sie sind die wichtigsten Reserveeiweißstoffe der Pflanzensamen. Gegenüber den tierischen Globulinen besteht eine Reihe von Unterschieden, so koagulieren sie viel schwerer und unvollständiger.

ζ) Albumine.

Sie sind neben den Globulinen die zweite Hauptgruppe der tierischen Proteine und kommen meist mit diesen gemeinsam vor. Im Gegensatz zu ihnen sind sie außer in Neutralsalzlösungen auch in destilliertem Wasser löslich und werden erst durch Sättigung ihrer Lösungen mit Ammonsulfat ausgesalzen. Auch sie koagulieren beim Erhitzen. Die Albuminfraktion des Serums besteht ebenso wie die Globulinfraktion aus mehreren Komponenten (s. S. 397). Zum Unterschied von den Globulinen fehlt in ihnen völlig das Glykokoll. Zu den Albuminen rechnet man auch das *Globin,* den Eiweißanteil des roten Blutfarbstoffes Hämoglobin. Es ist durch einen hohen Gehalt an Histidin ausgezeichnet. Die Globine aus den Hämoglobinen verschiedener Tierarten sind nicht identisch. Im Pflanzenreich finden sich auch Albumine, sie sind aber weniger verbreitet als die Globuline. Eigenartig ist die in ihrer Ursache noch völlig ungeklärte Giftigkeit mancher Pflanzenalbumine bei parenteraler Zufuhr. Vom *Ricin* aus Ricinussamen wirken z. B. beim Kaninchen 0,003–0,005 mg pro Kilogramm Gewicht durch Lähmung des Gefäß- und Atemzentrums tödlich. Die Giftwirkung geht bei der Verdauung dieser Eiweißkörper verloren.

η) Gerüsteiweiße.

In dieser Gruppe sind zwei Hauptvertreter zu unterscheiden, die Kollagene und die Keratine. Die *Kollagene* finden sich vor allem im Bindegewebe, den Sehnen, Fascien und Bändern, aber auch das *Ossein* des Knochens gehört zu ihnen, ferner finden sie sich im Knorpel und in der Epidermis. Sie quellen in Wasser auf und gehen beim Kochen mit Säuren anscheinend unter hydrolytischer Abspaltung von Ammoniak in Leim (Gelatine) über. Sie enthalten kein Tryptophan und nur Spuren von Tyrosin, sind also biologisch nicht vollwertig. Eine besondere Art von Kollagenen sind die *Elastine* des elastischen Bindegewebes, sie bestehen überwiegend aus Monoaminosäuren.

Die *Keratine* sind die Eiweißkörper der Epidermis und der Horngebilde wie Haare, Wolle, Federn, Nägel usw. Ihre Zusammensetzung wechselt mit ihrem Ursprung, immer aber sind sie durch einen sehr hohen Cystingehalt ausgezeichnet. Sie sind sehr schwer in Wasser, Säuren und Alkalien löslich und gegenüber den eiweißspaltenden Fermenten resistent, für die Ernährung also wertlos.

Zu den Gerüsteiweißen gehört auch die Seide. Aus ihr läßt sich mit heißem Wasser das *Sericin (Seidenleim)* extrahieren, das reich an Serin ist. Es gehört wahrscheinlich zu den Kollagenen. Neben dem wasserlöslichen Sericin enthält die Seide das wasserunlösliche *Seidenfibroin*, dem die Seide ihre Spinnfähigkeit verdankt.

2. Proteide.

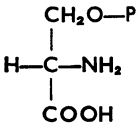
Es ist bemerkenswert, daß die prosthetischen Gruppen der verschiedenen Proteide sauren Charakter haben. Durch diese Säuregruppen erfolgt die Verknüpfung von prosthetischer Gruppe und von Protein. Die Proteide haben in der Natur eine viel größere Verbreitung als die Proteine.

α) Nucleoproteide.

Wegen des besonderen Aufbaus ihrer prosthetischen Gruppe, der Nucleinsäuren, sollen die zusammengesetzten Eiweißkörper aus den Zellkernen in einem eigenen Kapitel behandelt werden (s. S. 86).

β) Phosphoproteide.

Die Phosphoproteide enthalten als prosthetische Gruppe die o-Phosphorsäure (H_3PO_4), und zwar in einer Konzentration von etwa 0,7%. Dementsprechend reagieren diese Eiweißkörper ziemlich stark sauer. Sie sind fast unlöslich in Wasser, leicht löslich dagegen, entsprechend ihrem sauren Charakter in Alkalien, werden aber durch Ansäuern wieder ausgefällt. Die o-Phosphorsäure liegt zum allergrößten Teil in Form von *Serinphosphorsäure* vor, da sie mit der alkoholischen Gruppe des Serins verestert ist:



Serinphosphorsäure

Der Hauptvertreter dieser Eiweißklasse ist das *Casein*, der wichtigste Eiweißkörper der Milch. Er findet sich in der Milch als Kalksalz. Die Lösungen des reinen Calcium-caseinats sind opalescierend oder milchig getrübt. Beim Erwärmen überziehen sie sich mit einer ähnlichen Haut wie die Milch. Das Casein gerinnt nicht beim Erwärmen und schützt auch die übrigen Eiweißkörper der Milch (Albumine und Globuline) vor der Gerinnung. Die Caseine aus der Milch verschiedener Tierarten sind nicht identisch (s. Tabelle 86, S. 452), und es ist überhaupt fraglich, ob das durch Ausfällung mit Säure erhaltene Casein ein einheitlicher Eiweißkörper ist. Die mit der Ultrazentrifuge erhaltenen schwankenden Molekulargewichte sprechen jedenfalls dagegen. Auch durch Elektrophorese läßt sich das Casein in mehrere Fraktionen von verschiedenem P-Gehalt trennen.

Das Casein wird außer durch Säure auch durch das im Magensaft vorkommende Labferment (s. S. 275) ausgefällt. Es entsteht dabei aus dem Casein das *Paracasein*[1]. Der Mechanismus dieser Umwandlung ist noch nicht geklärt. Jedenfalls haben Casein und Paracasein die gleiche elementare Zusammensetzung, sie unterscheiden sich aber dadurch, daß das Paracasein ein unlösliches Kalksalz bildet, an dessen Ausfallen die erfolgte *Labgerinnung* erkannt werden kann.

Ein weiteres Phosphoproteid ist das *Ovovitellin*, das im Eidotter vorkommt und gewöhnlich bei seiner Darstellung vom Lecithin begleitet wird. Die beiden Stoffe lassen sich überhaupt nur unter Denaturierung des Proteids voneinander trennen. Möglicherweise besteht sogar zwischen ihnen eine lockere chemische Bindung *(Lecithalbumin)*. Im Widerspruch zu diesem älteren Namen ist der Eiweißanteil des Ovovitellins aber

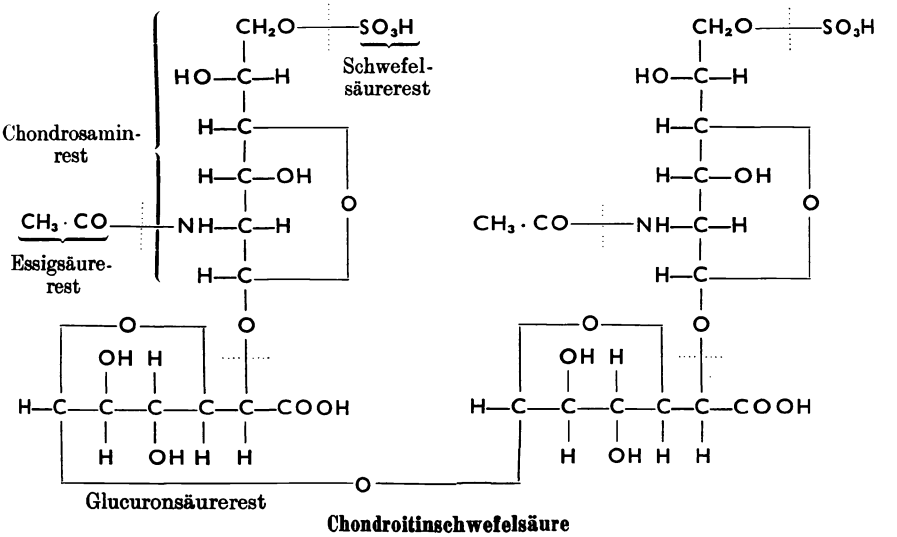
[1] Das Casein wird auch häufig als *Caseinogen*, das Paracasein als *Casein* bezeichnet.

wahrscheinlich ein Globulin und auch das Casein-Protein hat eine Reihe von globulinartigen Eigenschaften.

γ) Glycoproteide.

Die Bezeichnung Glycoproteide ist irreführend, da die meisten Eiweißkörper Kohlehydrate als integrale Bestandteile ihrer Struktur enthalten (s. S. 76). Unter den eigentlichen Glycoproteiden versteht man eine Gruppe von Schleimstoffen, die in den Sekreten der Drüsen der Schleimhäute oder der Hautdrüsen (bei niederen Tieren) enthalten sind. Sie versehen die Schleimhäute oder die Haut mit einem Überzug, der Schutz gegen chemische und mechanische Einwirkungen gewährt und gleichzeitig auch das Eindringen von Mikroorganismen verhindern soll. Man bezeichnet sie als *Mucoproteide, Mucoide oder Mucine.* Eine weitere Gruppe von Glucoproteiden sind die *Chondroproteide,* die sich unter anderem im Knorpel finden. Eine wichtige Aufgabe des Mucins im Speichel ist die Einspeichelung der Nahrung, die damit schlüpfrig und gleitfähig gemacht wird. Die Glycoproteide haben in wässeriger Lösung eine hohe Viskosität. Charakteristisch für sie ist, daß sie schon in der Kälte durch Essigsäure ausgefällt werden.

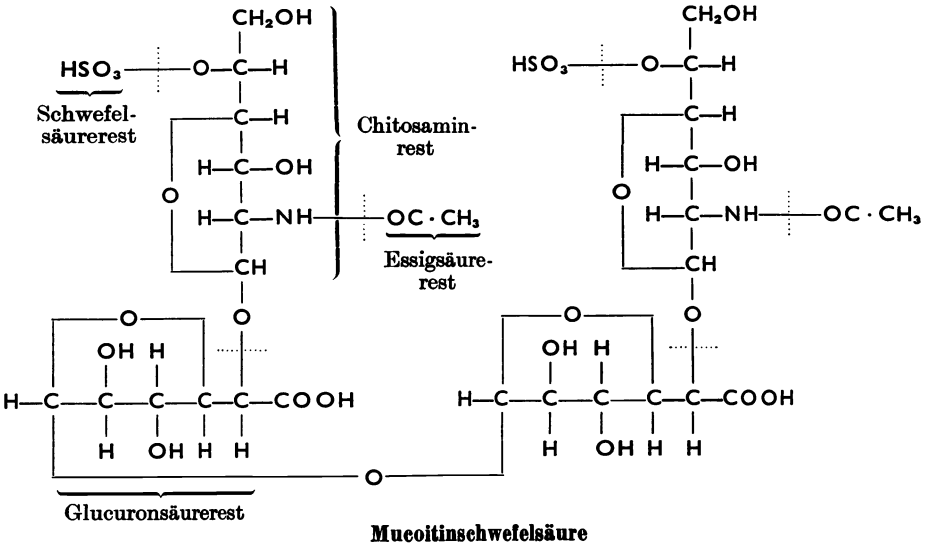
In den Chondroproteiden findet sich als prosthetische Gruppe die aus äquimolekularen Mengen Glucuronsäure, Hexosamin, Essigsäure und Schwefelsäure aufgebaute *Chondroitinschwefelsäure:*



Chondroitinschwefelsäure

Dagegen ist es nach neueren Untersuchungen von Blix unwahrscheinlich, daß alle Mucine eine nach ähnlichen Prinzipien gebaute *Mucoitinschwefelsäure* enthalten. Für das Mucin der Submaxillardrüse scheint vielmehr der Besitz von zwei verschiedenen Kohlehydratkomplexen festzustehen, von denen der erste aus einem Hexosamin, einer sauren Gruppe noch unbekannter Natur und zwei Acetylgruppen besteht, während der zweite auf je zwei Moleküle Hexose ein Molekül Hexosamin enthält. Die Natur der verschiedenen Kohlehydrate ist noch nicht bekannt. Der an zweiter Stelle genannte Kohlehydratkomplex entspricht also im Prinzip den auch in anderen Eiweißkörpern gefundenen, wogegen der erstgenannte für das

Mucin typisch ist. Der Mucoitinschwefelsäure steht strukturchemisch wahrscheinlich nahe das *Heparin*, ein Stoff, der in der Leber gebildet wird und die Gerinnung des Blutes hemmt (s. S. 384). Andere sog. Glycoproteide sind in neuerer Zeit als Kunstprodukte erkannt worden, die bei der Aufarbeitung entstehen und als salzartige Verbindungen eines basischen Gewebseiweißes mit einer ebenfalls frei im Gewebe vorkommenden sauren Kohlehydratkomponente anzusehen sind.



Mucoitinschwefelsäure

δ) Chromoproteide.

Ebenso wie die Nucleoproteide sollen auch die Chromoproteide wegen der Bedeutung, die sie selbst und die ihre prosthetischen Gruppen haben in einem eigenen Kapitel behandelt werden (s. S. 94).

Schrifttum.

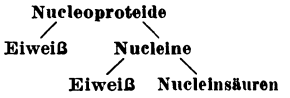
Felix, K.: Eiweiß. Handbuch der Ernährung und des Stoffwechsels der landwirtschaftlichen Nutztiere, Bd. 1. 1929. — Feulgen, R.: Chemie der Eiweißkörper. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 3. 1927. — Lloyd, D. J. u. A. Shore: Chemistry of the proteins, 2. Aufl. London 1938.

F. Nucleinstoffe.

Der Name dieser Stoffgruppe weist darauf hin, daß sie Bestandteile der Zellkerne sind, und zwar finden sich in den Kernen zusammengesetzte Eiweißkörper, die *Nucleoproteide*, mit einer ganz eigenartig und spezifisch gebauten prosthetischen Gruppe. Aber auch außerhalb der Zellkerne finden sich Nucleoproteide, so in kleiner Menge wahrscheinlich überall im Zellplasma und in den meisten Sekreten des tierischen Organismus, wie den Säften der verschiedenen Verdauungsdrüsen, der Galle und der Milch. Ihr Hauptvorkommen sind aber die zellreichen Organe, die im wesentlichen aus Kernen bestehen. So wurden sie aus Thymus, Pankreas, Leber, Milz und Niere, aus Leukocyten, vor allem aber aus Spermien isoliert. Auch aus pflanzlichem Material werden sie gewonnen. Ihre Hauptquelle sind dort die Hefezellen. Außer dem Eiweißanteil und der

prosthetischen Gruppe enthalten die Nucleinstoffe gewöhnlich auch noch Eisen in unbekannter Bindungsart. Die Einordnung des Eiweißanteils in eine der verschiedenen Proteinklassen ist noch nicht für alle Nucleoproteide geklärt. Bei einer ganzen Anzahl handelt es sich um Protamine (Fischspermien) oder um Histone, die salzartig mit der prosthetischen Gruppe verbunden sind und deren Abtrennung relativ leicht gelingt. In den übrigen Fällen ist aber die Abtrennung sehr viel schwieriger. Bei der Einwirkung von Pepsin wird z. B. nur ein Teil des Eiweißes aus einem Nucleoproteid abgespalten, der Rest ist erst durch Trypsin ablösbar. Nach völliger Abspaltung der Eiweißkomponente hinterbleiben stark saure, phosphorreiche Stoffe, die *Nucleinsäuren*; diese sind also die prosthetische Gruppe der Nucleoproteide.

Dies Verhalten wurde von KOSSEL, dem die Aufklärung des Bauplanes der Nucleoproteide gelungen ist, in dem folgenden Schema ausgedrückt:



Die Nucleine sind demnach eiweißärmere Abbauprodukte der Nucleoproteide. Es hat aber den Anschein, als ob auch in den Nucleoproteiden der kernreichen Organe höherer Tiere Histone oder ihnen nahe verwandte Eiweißkörper mit der prosthetischen Gruppe salzartig verbunden sind. Die partielle Eiweißabspaltung durch Pepsin kann vielleicht durch die begrenzte Wirksamkeit dieses Fermentes erklärt werden.

Die saure Gruppe der Nucleinsäuren ist die o-Phosphorsäure; außerdem liefern sie bei völliger Spaltung Purin- oder Pyrimidinbasen und ein Kohlehydrat, und zwar eine Pentose. Eine Nucleinsäure, die jedes dieser Teilstücke nur einmal enthält, bezeichnet man als *einfache Nucleinsäure* oder *Mononucleotid.* Bei der Spaltung der Nucleoproteide ergeben sich aber Stoffe, die die drei Spaltprodukte eines Mononucleotids in der Mehrzahl enthalten, sie werden dementsprechend als *Polynucleotide* oder als *echte Nucleinsäuren* bezeichnet. Ein Polynucleotidmolekül besteht aus etwa 2000 Mononucleotiden. Soweit bisher bekannt ist, gibt es zwei verschiedene Typen von Polynucleotiden, die nach ihrem Hauptvorkommen als *Hefenucleinsäure* und als *Thymonucleinsäure* bezeichnet werden. (Zur Nomenklatur der Nucleinsäuren s. auch weiter unten.) Da sich die Thymonucleinsäure aber auch aus pflanzlichen Zellkernen gewinnen läßt (FEULGEN), ist wahrscheinlich ganz allgemein die Thymonucleinsäure die Nucleinsäure der Kerne. Die Hefenucleinsäure kommt dagegen nicht in den Kernen der Hefezellen, sondern in ihrem Plasma vor (BEHRENS).

Die Polynucleotide geben mit Eiweißkörpern schwer lösliche Niederschläge. Ihr saurer Charakter geht auch daraus hervor, daß sie mit basischen Farbstoffen unlösliche Salze bilden. Diese sind die Grundlage der meisten histologischen Methoden der Kernfärbung.

Die Mononucleotide kommen nicht nur als Bestandteile der prosthetischen Gruppe der Nucleoproteide in den Kernen vor, sondern einige von ihnen auch in freier Form als Bestandteile des Zellplasmas. Während man noch nicht sagen kann, in welcher Weise die Nucleoproteide in den Zellstoffwechsel eingreifen, haben das Mononucleotid Adenylsäure selber und eine Reihe seiner Derivate für den Stoffwechsel der Kohlehydrate (s. S. 421f.) und für andere lebenswichtige Zelleistungen (s. S. 289 und 291) die allerhöchste Bedeutung.

a) Bausteine der prosthetischen Gruppe.

Die drei Bauelemente eines Mononucleotids vereinigen sich nach KOSSEL in der Reihenfolge:

Base — Pentose — Phosphorsäure.

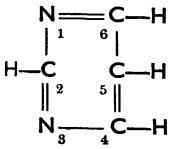
Auf fermentativem oder chemischem Wege kann eine solche Verbindung in diese drei Bausteine zerlegt werden; es ist aber auch möglich, daß nur die eine der beiden endständigen Gruppen abgespalten wird, so daß entweder eine *Pentosephosphorsäure* oder eine Verbindung aus Pentose und Base übrigbleibt. Ein solcher Körper wird als *Nucleosid* bezeichnet.

1. Das Kohlehydrat.

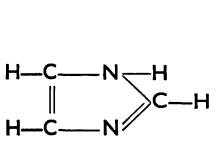
Die Pentose, die aus der Hefenucleinsäure und aus den freien Mononucleotiden der tierischen Gewebe erhalten wird, ist die *d-Ribose*, in der Thymonucleinsäure ist dagegen die *d-2-Ribodesose* oder *Thyminose* enthalten (s. S. 15). Die Ribose liegt in den Nucleotiden und Nucleosiden in der Furanringform vor, und auch für die Thyminose ist dies wahrscheinlich der Fall. Entsprechend dem Gehalt an einem der beiden verschiedenen Kohlehydrate wird die Hefenucleinsäure als *Ribonucleinsäure*, die Thymonucleinsäure als *Desoxy-ribo-nucleinsäure* bezeichnet.

2. Die Basen.

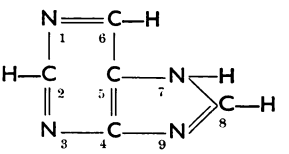
Die mit einer Pentose zum Nucleosid vereinigten Basen leiten sich von zwei Ringsystemen her, dem *Pyrimidin-* und dem *Purin*ring. Den Purinring kann man als ein Kondensationsprodukt aus Pyrimidin und Imidazol auffassen. Er kann auf zwei verschiedene Arten formuliert werden. Zur Kennzeichnung der Substitutionen werden die Atome der Ringe in der angegebenen Weise beziffert. Danach unterscheiden sich die beiden Formen des Purinringes nur durch die Stellung des H-Atoms am N-Atom 7 oder 9 und die dadurch bedingte Verlagerung der Doppelbindung.

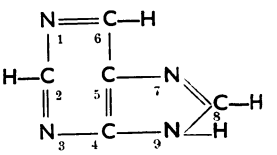


Pyrimidin



Imidazol

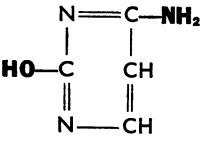




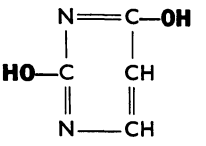
Purin

Die als Spaltprodukte von Nucleotiden und Nucleosiden bekannten *Pyrimidinderivate* sind:

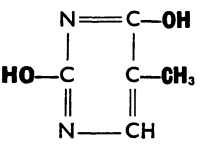
Cytosin: 2-Oxy-6-amino-pyrimidin,
Uracil: 2.6-Dioxy-pyrimidin,
Thymin: 2.6-Dioxy-5-methyl-pyrimidin.



Cytosin

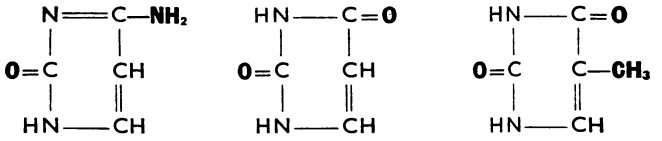


Uracil
(Laktimform)



Thymin

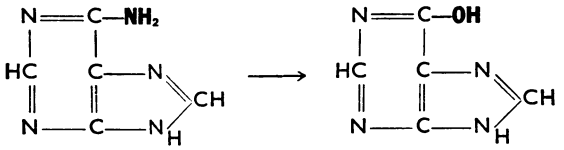
Es lassen sich diese Formeln auch noch in anderer Weise schreiben, indem man annimmt, daß das Wasserstoffatom von der Hydroxylgruppe zum benachbarten Stickstoff wandert, wodurch die Hydroxylgruppe zur Ketogruppe wird und eine Verlagerung der Doppelbindungen eintritt. Man bezeichnet die erste der beiden tautomeren Formen als Laktim- oder Enolform (···N—C·OH=N···), die zweite als Laktam- oder Ketoform (···N—C:O—NH···).



(Laktamform)

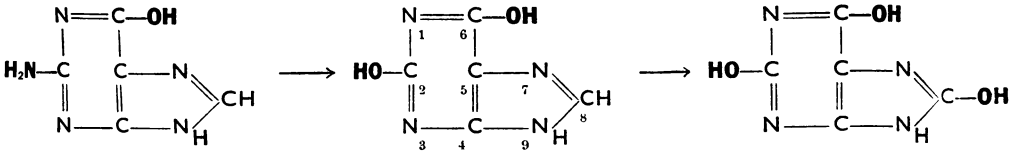
Auch die *Purinderivate* entstehen durch die Einführung von Amino- und Oxygruppen. Als primäre Bausteine der Nucleotide kommen anscheinend nur die Aminoderivate vor, aus denen die Oxyderivate durch fermentative hydrolytische Desaminierung entstehen (s. S. 270). Auf einer Fermentwirkung beruht auch der Übergang der Aminopurine in die Oxypurine bei der Fäulnis; der Ersatz der Aminogruppe durch die Oxygruppe bei der Einwirkung von Salpetriger Säure entspricht der allgemeinen Wirkung dieser Säure auf Aminogruppen (s. S. 61). Diesen genetischen Zusammenhang gibt auch die Nebeneinanderstellung der Formeln der verschiedenen Purinderivate wieder. Danach entsteht also aus dem

Adenin (6-Aminopurin) das *Hypoxanthin* (6-Oxypurin)



und aus dem

Guanin (2-Amino-6-oxypurin) das *Xanthin* (2.6-Dioxypurin).



Das Xanthin, das im Organismus beim Abbau der Purine entsteht, und zwar entweder direkt aus Guanin oder durch Oxydation von Hypoxanthin, wird zum 2.6.8-Trioxypurin, der *Harnsäure*, weiter oxydiert. (Einzelheiten über den Stoffwechsel der Nucleotide und über die Harnsäurebildung s. S. 378f.)

Auch die Purine können ebenso wie die Pyrimidine in den beiden erwähnten tautomeren Formen auftreten. Für die Formulierung ist hier die Laktimform gewählt. Die Laktamform ergibt sich ohne weiteres aus dem Vergleich dieser Formeln mit denen der Pyrimidine.

Von großem medizinischen Interesse sind wegen ihrer pharmakologischen Wirkung die in den Genußmitteln Kaffee, Tee und Kakao vorkommenden methylierten Purine:

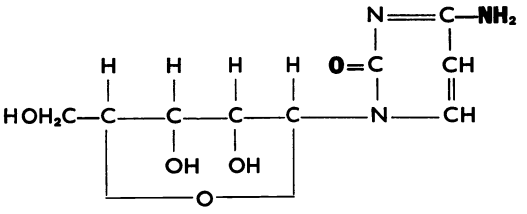
Theophyllin 1.3-Dimethyl-xanthin
Theobromin 3.7-Dimethyl-xanthin
Coffein 1.3.7-Trimethyl-xanthin

(Sie leiten sich demnach von der Laktamform des Xanthins ab.)

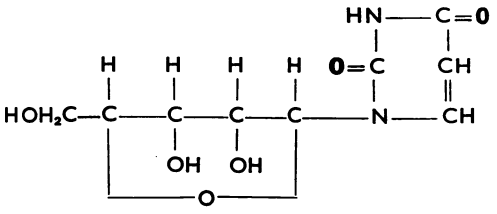
Als allgemeine chemische Reaktionen der Purine seien erwähnt die Fällung durch Silbernitrat und Ammoniak sowie die durch Kupfersulfat und Natriumbisulfit. Eine charakteristische Verbindung des Adenins ist das sehr schwer lösliche Pikrat.

b) Nucleoside.

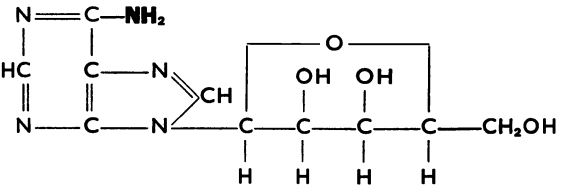
Nach Aufspaltung der Polynucleotide und Mononucleotide konnten die Nucleoside der Pyrimidine Cytosin, Thymin und Uracil, das *Cytidin*, das *Thymidin* und das *Uridin*, sowie diejenigen der Purine Adenin, Guanin und Hypoxanthin, das *Adenosin*, *Guanosin* und *Hypoxanthosin (Inosin)* aufgefunden werden. Dabei ist daran zu erinnern, daß das Hypoxanthosin ein Umwandlungsprodukt des Adenosins ist. In den aus Hefenucleinsäure gewonnenen Nucleosiden ist die Ribose über das C-Atom 1, also glykosidisch mit dem basischen Anteil verbunden. Da alle natürlich vorkommenden Glykoside sich von der β-Form der entsprechenden Zucker ableiten, nimmt man an, daß auch in den Nucleosiden die β-glykosidische Form des Kohlehydrats vorliegt; allerdings ist diese Annahme bisher noch nicht bewiesen. Die Haftstelle der glykosidischen Bindung an der Pyrimidinbase ist das N-Atom 3, an der Purinbase wahrscheinlich das N-Atom 9. Es ergeben sich danach für die 4 Nucleoside aus der Hefenucleinsäure, die *Ribonucleoside*, die folgenden Konstitutionsformeln:



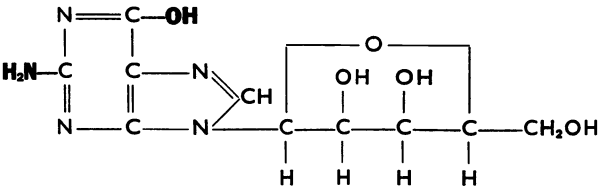
Cytidin



Uridin



Adenosin



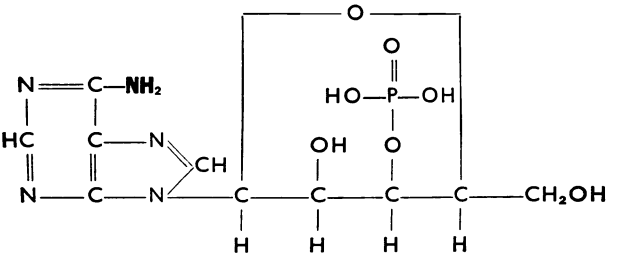
Guanosin

Wenn so die Konstitution der Nucleoside der Hefenucleinsäure völlig geklärt ist, ist das für die bei der Spaltung der Thymonucleinsäure frei werdenden *Desoxyribo-nucleoside* noch nicht der Fall. Es ist aber wahrscheinlich, daß auch in ihnen der Zucker in der Furanringform vorliegt und daß auch die Haftstellen an den Basen die gleichen sind wie bei den Ribonucleosiden.

Von vorläufig noch völlig ungeklärter Bedeutung ist das Vorkommen eines *Harnsäurenucleosids* im Blut und einer *Adeninthiopentose* in der Hefe.

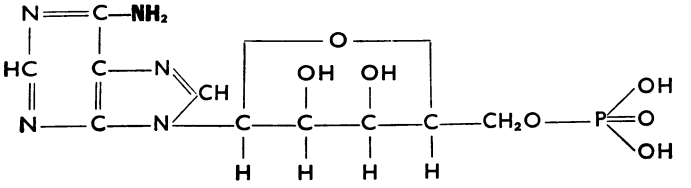
c) Mononucleotide.

Von den verschiedenen Mononucleotiden sind bisher in ihrer Struktur genau bekannt nur die bei der Hydrolyse der Hefenucleinsäure entstehenden: Adenylsäure, Guanylsäure, Cytidylsäure und Uridylsäure. Sie entstehen aus den Nucleosiden durch Eintritt von Phosphorsäure, auf eine ausführliche Wiedergabe aller Formeln kann daher verzichtet werden, es soll vielmehr nur die der Adenylsäure angeführt werden. Die Veresterung der Phosphorsäure erfolgt bei ihr und genau so auch bei den übrigen Mononucleotiden aus Hefe am C-Atom 3 der Pentose, die Adenylsäure aus Ribonucleinsäure ist also Adenosin-3-Phosphorsäure:



Hefeadenylsäure

Demgegenüber ist in der Adenylsäure, die im tierischen Organismus nicht im Verbande eines Polynucleotids vorkommt und aus Skeletmuskel, Herzmuskel, Niere, Gehirn und Blut isoliert werden konnte, die Phosphorsäure an das C-Atom 5 der Pentose gebunden, sie ist eine Adenosin-5-Phosphorsäure:



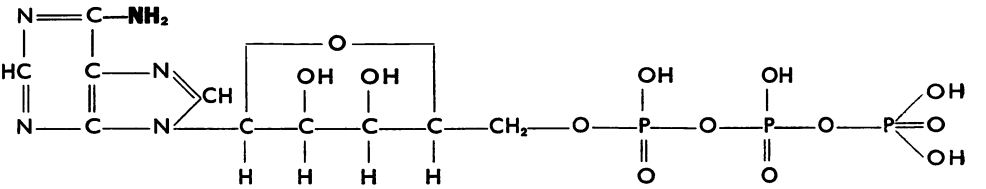
Muskeladenylsäure

Man muß wegen dieser strukturellen Unterschiede, die nicht nur im chemischen und im physikalischen Verhalten der beiden Säuren sich ausdrücken, sondern sich auch in ihren biologischen Eigenschaften in bedeutungsvoller Weise auswirken (s. S. 270), die *Hefeadenylsäure* (oder *h*-Adenylsäure) von der *Muskeladenylsäure* (auch *t*-Adenylsäure) unterscheiden.

Im Zusammenhang mit der Muskeladenylsäure ist ein Mononucleotid zu erwähnen, das zwar primär im Organismus nicht vorkommt, das aber am längsten von allen bekannt ist, die *Inosinsäure*. Sie enthält als Base

an Stelle des Adenins das Hypoxanthin und entsteht im Stoffwechsel durch hydrolytische Desaminierung der Muskeladenylsäure (s. S. 380).

Bemerkenswert ist ferner die Tatsache, daß die Muskeladenylsäure nicht als solche frei in der Muskulatur vorkommt, sondern sich im lebensfrischen Muskel stets in Verbindung mit *Pyrophosphorsäure* ($H_4P_2O_7$: HO(HO)P(=O)–O–P(=O)(OH)OH) als *Adenylpyrophosphorsäure (Adenosintriphosphorsäure)* findet. Die Vereinigung mit Pyrophosphorsäure ist die Voraussetzung für die biologische Funktion dieses Stoffes (s. S. 419f.). Wahrscheinlich kommt der Adenylpyrophosphorsäure die folgende Struktur zu (LOHMANN):



Adenosintriphosphorsäure

Die Adenosintriphosphorsäure geht unter Abspaltung von Pyrophosphorsäure in Adenylsäure über, jedoch kann anscheinend auch ein Molekül Phosphorsäure allein abgespalten werden, so daß *Adenosindiphosphorsäure* entsteht.

Aus Hefe wurde ein Adenosin-dinucleotid, die *Di-adenosin-5-phosphorsäure* gewonnen, die im Muskelextrakt zu einer Di-adenosin-5-phosphorsäure-pyrophosphorsäure *(Diadenosintetraphosphorsäure)* weiter phosphoryliert werden kann. Vielleicht kommt die Muskeladenylsäure in der Hefe in dieser Form vor.

Die Struktur der verschiedenen Mononucleotide aus der Thymonucleinsäure ist bisher noch nicht aufgeklärt.

Außer den Pyrimidin- und Purinnucleotiden sind in neuerer Zeit noch andere Verbindungen von Pentosephosphorsäure mit Ringsystemen basischen Charakters, die also auch als Nucleotide aufgefaßt werden müssen, bekannt geworden: die *Pyridinnucleotide* (s. S. 289) und das *Alloxazinnucleotid* Lactoflavinphosphorsäure (s. S. 177 u. 291). Diese liegen zum Teil in Bindung an Adenosin-5-phosphorsäure, also als Dinucleotide vor.

d) Polynucleotide.

Wie schon erwähnt, sind bei der Aufspaltung der *Hefenucleinsäure (Ribo-nucleinsäure)* die folgenden 4 Nucleotide in äquimolekularen Mengen erhalten worden:

Guanylsäure, Hefeadenylsäure, Cytidylsäure und Uridylsäure.

Der Abbau der *Thymonucleinsäure (Desoxyribo-nucleinsäure)* hat ergeben, daß sie aus

Guanylsäure, Adenylsäure, Cytidylsäure und Thymosinsäure

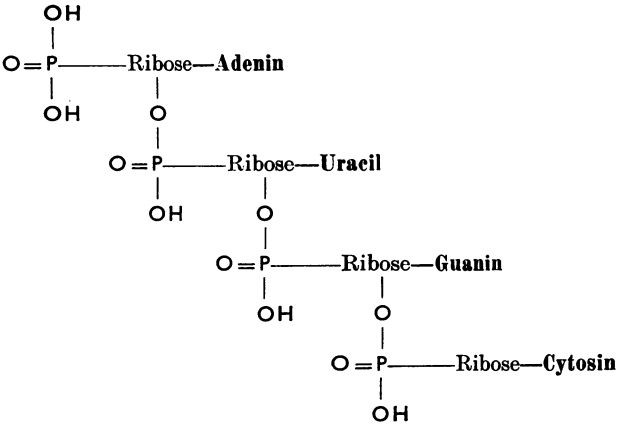
aufgebaut sein muß.

Die Thymonucleinsäure unterscheidet sich von der Hefenucleinsäure also außer in der Kohlehydratkomponente dadurch, daß sie als zweite Pyrimidinbase das Thymin und nicht das Uracil enthält.

Wenn man Thymonucleinsäure mit *n* HCl bei 60° kurz erwärmt, so gibt sie mit fuchsinschwefliger Säure eine positive Aldehydreaktion, d. h. es tritt eine Rotfärbung auf. Diese Reaktion erfolgt auch mit Gewebsschnitten und ist ein absolut spezifisches histologisches Reagens für Zellkerne (*Nuclealreaktion* nach FEULGEN).

Bisher konnten bei der Spaltung der Polynucleotide nicht alle Mononucleotide erhalten werden, sondern zum Teil nur die Nucleoside, weil bei der Zerlegung des Polynucleotidmoleküls auch Phosphorsäurereste mit abgespalten werden.

Die feinere Struktur, d. h. die Art der Verknüpfung der Mononucleotide miteinander und ihre Reihenfolge im Polynucleotidmolekül ist noch nicht ganz geklärt. Nach LEVENE ist immer die Pentose des einen mit der Phosphorsäure des anderen Mononucleotids vereinigt, so daß sich etwa das folgende Formelbild ergeben würde, in dem allerdings die Reihenfolge der Mononucleotide willkürlich ist:



Schematischer Aufbau der Hefenucleinsäure nach LEVENE.

Die Polynucleotide gehören zu den hochpolymeren Naturstoffen. Für die Thymonucleinsäure konnten z. B. Teilchengewichte von 600000 bis 1000000 ermittelt werden.

Die lebenswichtige Bedeutung der Polynucleotide ist sichergestellt, da alle morphologisch erkennbaren Veränderungen am Kern, wie Kernteilung, Verhalten der Chromosomen usw. sich vor allem am Chromatin, also im wesentlichen an den Nucleoproteiden abspielen. In welcher Weise sie aber in die Lebensvorgänge eingreifen, entzieht sich unserer Kenntnis.

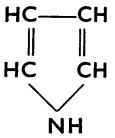
Das *physikalisch-chemische Verhalten der Thymonucleinsäure* ist eigenartig, da sie Salze mit ganz verschiedenen Eigenschaften bildet. Die Alkalisalze sind leicht in Wasser löslich, die Salze mit basischen Eiweißkörpern, also die Nucleoproteide dagegen in Wasser unlöslich. Daneben gibt es aber auch noch gemischte Salze, in denen an die Thymonucleinsäure gleichzeitig Alkalisalze und Eiweißkörper gebunden sind. Wenn in den gemischten Salzen mindestens zwei Alkaliatome enthalten sind, so sind sie wie die Alkalisalze selber in Wasser löslich. Ferner ist bemerkenswert, daß der osmotische Druck, der von der Anzahl der in einer Lösung enthaltenen kleinsten Teilchen abhängig ist (s. S. 121), in den Lösungen der Salze der Thymonucleinsäure mit ihrem physikalisch-chemischen Zustand wechselt. Es können sich diese Salze also anscheinend zu Komplexen von verschiedener Größe zusammenlagern. Wahrscheinlich werden durch die Änderung des osmotischen Verhaltens der Salze der Thymonucleinsäure, die durch einen Wechsel im physikalisch-chemischen System des Zellinhaltes bedingt wird, Wasserbewegungen in der Zelle ausgelöst, die sich z. B. mikroskopisch an einer Änderung in der Form des Zellkernes zu erkennen geben.

Schrifttum.

BREDERECK, H.: Nucleinsäuren. Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe, Bd. 1. Wien 1938. — FEULGEN, R.: Chemie und Physiologie der Nucleinstoffe. Berlin 1923.

G. Pyrrolfarbstoffe.

Bei der Besprechung der verschiedenen Proteide wurde auch die Klasse der *Chromoproteide* genannt, eine Gruppe von zusammengesetzten Eiweißkörpern, die wegen der besonderen Eigenschaften ihrer prosthetischen Gruppe Farbstoffcharakter haben. Ein derartiges Chromoproteid wurde auch schon an früherer Stelle erwähnt, das *Astacin* (s. S. 52), das als prosthetische Gruppe ein Carotinoid enthält. Ob ähnlich gebaute Proteide eine weitere Verbreitung in der Natur haben, ist noch unbekannt. Dagegen sind Chromoproteide von anderem Bau im Organismus sehr weit verbreitet und haben in ihm eine besonders wichtige funktionelle Aufgabe zu erfüllen. Zu ihnen gehört der rote Blutfarbstoff, das *Hämoglobin*, es gehören ferner zu ihnen eine Reihe von Zellfermenten, auf deren Anwesenheit die Atmungsfunktion des Gewebes beruht und die in ihrem Bau große Ähnlichkeit mit dem Hämoglobin aufweisen und vorläufig einmal unter dem Sammelnamen *Zellhämine* zusammengefaßt werden sollen; schließlich zählt zu dieser Gruppe auch der Farbstoff der grünen Blätter, das *Chlorophyll*. Ihnen allen ist gemeinsam, daß ihre prosthetische Gruppe metallhaltig ist, beim Hämoglobin und den Zellhäminen enthält sie *Eisen*, beim Chlorophyll *Magnesium*. Allen diesen Farbstoffen ist gemeinsam, daß die prosthetische Gruppe bei ihrer Aufspaltung als kleinste Einheit einen N-haltigen heterocyclischen Ring, das *Pyrrol*, liefert.



Pyrrol

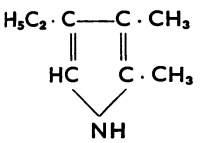
Die prosthetische Gruppe ist demnach ein Pyrrolderivat, und man faßt diese Farbstoffe selber und eine Reihe anderer, die in engem genetischem Zusammenhang mit ihnen stehen, als die *Gruppe der Pyrrolfarbstoffe* zusammen.

Bei niederen Tieren findet sich an Stelle des Hämoglobins ein anderes Chromoproteid, das *Hämocyanin*. Aus ihm läßt sich *Kupfer* abspalten. Seine Bindungsart ist aber noch unbekannt.

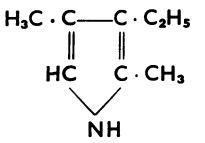
a) Hämoglobin.

Zunächst soll der rote Blutfarbstoff behandelt werden. Über seine biologische Aufgabe wird erst an späterer Stelle berichtet (s. S. 404f.). Seit langem ist bekannt, daß er bei Behandlung mit verdünnter Salzsäure in die Eiweißkomponente, das *Globin* und in das salzsaure Salz der prothetischen Gruppe, das man früher als *Hämin* bezeichnete, zerfällt. Das Globin gehört, wie an anderer Stelle ausgeführt (s. S. 83), wahrscheinlich zu den Albuminen.

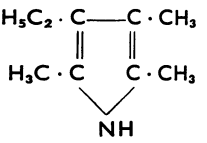
Das *Hämin*, das auch noch nach Abtrennung vom Globin Farbstoffcharakter besitzt, kann durch reduktive oder oxydative Spaltung in eine Reihe von verschiedenartigen Produkten zerlegt werden. Bei der reduktiven Spaltung entstehen die *Hämopyrrolbasen* und die *Hämopyrrolsäuren*, bei der oxydativen Spaltung die *Hämatinsäure* und einige ihr verwandte Stoffe. Das Gemisch der Hämopyrrolbasen konnte in die folgenden 4 Körper aufgeteilt werden:



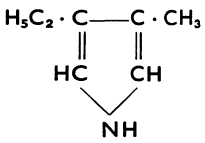
Opsopyrrol



Kryptopyrrol

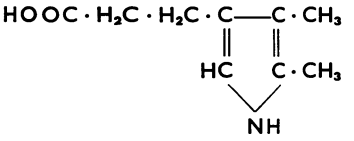


Phyllopyrrol

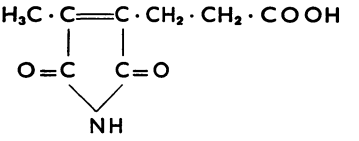


Hämopyrrol

Alle diese Basen sind also Methyl-Äthylsubstitutionsprodukte des Pyrrols. Die Hämopyrrolsäuren unterscheiden sich von den Basen dadurch, daß sie an Stelle des Äthyls einen Propionsäurerest enthalten. Da sie im übrigen in ihrem Bau völlig mit den Basen übereinstimmen, soll nur die Formel der Hämopyrrolcarbonsäure angeführt werden. Im Gegensatz zu der Vielzahl der Abbauprodukte bei der reduktiven Spaltung des Hämins erhält man beim oxydativen Abbau nur eins, die Hämatinsäure.

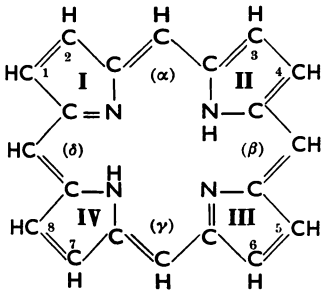


Hämopyrrolcarbonsäure

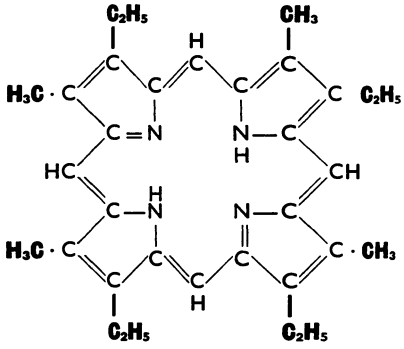


Hämatinsäure

Die Frage, aus welchen ursprünglichen Pyrrolderivaten diese Produkte der oxydativen und der reduktiven Spaltung der Hämine hervorgegangen sind und in welcher Weise sie zum Molekül des Hämins vereinigt waren, hat nach grundlegenden Untersuchungen von Nencki, Piloty, Küster und Willstätter erst durch die Arbeiten von Hans Fischer, die durch die Totalsynthese des Hämins ihre Krönung erfuhren, volle Aufklärung gefunden. Es ist ein Grundprinzip der organischen Chemie, das uns schon bei der Besprechung der Sterine geleitet hat, alle kompliziert gebauten Stoffe auf einen Grundkörper zurückzuführen, aus dem sich die untersuchten Körper durch Substitutionen herleiten lassen. Der Grundkörper der Pyrrolfarbstoffe ist das *Porphin*, das sich aus 4 Pyrrolringen,



Porphin



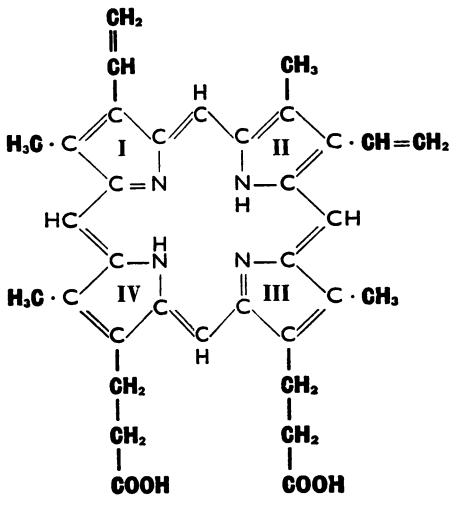
Ätioporphyrin III

entsprechend den je 4 verschiedenen Hämopyrrolbasen und Hämopyrrolcarbonsäuren aufbaut. Diese 4 Pyrrolringe sind durch 4 Methinbrücken (—CH=) unter Ringschluß miteinander vereinigt. Durch Substitution der jeweils charakteristischen Gruppen erhält man aus dem Porphin die Klasse der *Porphyrine*, die schon Farbstoffcharakter haben, aber erst

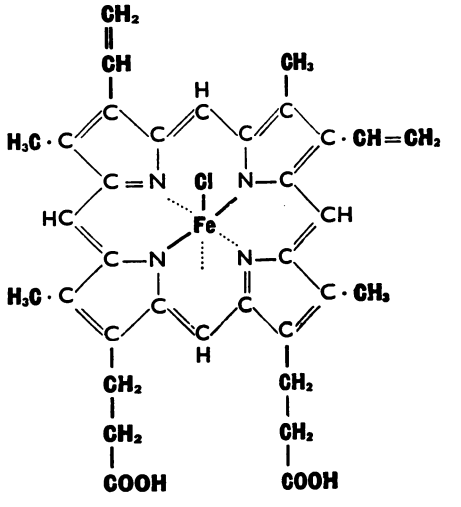
durch Einlagerung von Metallen in diejenigen Stoffe übergehen, die einen der prosthetischen Gruppe des Hämoglobins entsprechenden Aufbau zeigen.

Die Bildung des Porphinringes ist eine synthetische Leistung des Organismus. Aus welchen Vorstufen die Synthese erfolgt, ist aber noch nicht bekannt. Wegen des in ihnen vorgebildeten Pyrrolringes hat man an das Tryptophan und an das Oxyprolin gedacht, ferner an die Glutaminsäure, die chemisch, wie schon erwähnt (s. S. 67), leicht in ein Pyrrolderivat, die Pyrrolidoncarbonsäure überführt werden kann.

Nach der Struktur der Hämopyrrole ist anzunehmen, daß das dem Hämin zugrunde liegende Porphyrin aus dem Porphin durch alleinige Substitution von Methyl- und Äthylresten herzuleiten ist. Für diese Substitutionen kommen die durch die Zahlen 1—8 gekennzeichneten Stellen des Porphinringes in Betracht, es sind also eine ganze Reihe von verschiedenen Methyläthylporphinen möglich. Man bezeichnet sie als *Ätioporphyrine*. Das dem Hämin aus Hämoglobin entsprechende Ätioporphyrin wird als Ätioporphyrin III bezeichnet und ist das 1.3.5.8-Tetramethyl-2.4.6.7-tetraäthyl-porphin. Jedoch ist zu berücksichtigen, daß bei der reduktiven Spaltung des Hämins außer den Pyrrolbasen auch die Carbonsäuren erhalten werden und ferner ist bekannt, daß das Hämin einen ungesättigten Charakter hat. So hat sich denn auch ergeben, daß dasjenige Porphyrin, aus dem das Hämin durch keine andere Umwandlung als die einfache Einführung eines Eisenatoms hervorgeht, das 1.3.5.8-Tetramethyl-2.4-divinyl-6.7-dipropionsäure-porphin ist; es wird als *Protoporphyrin* bezeichnet. Statt der 4 Äthylgruppen des Ätioporphyrins enthält es zwei ungesättigte Seitenketten (die Vinylreste $-CH=CH_2$) und zwei Propionsäurereste. Dies erklärt sowohl den ungesättigten Charakter des Hämins als auch das Auftreten der Hämopyrrolcarbonsäuren bei der reduktiven, der Hämatinsäure bei der oxydativen Spaltung. Mit dem Protoporphyrin ist identisch das *Ooporphyrin*, das in Eierschalen gefunden wurde; es entsteht ferner bei der Autolyse von Fleisch (KÄMMERERs *Porphyrin*), findet sich in der Hefe sowie in vielen Pflanzen.



Protoporphyrin



Chlorhämin

In das Protoporphyrin läßt sich sehr leicht Eisen in komplexer Bindung einführen, und zwar kennt man *Porphyrin-Eisen-Salze, in denen das Eisen*

dreiwertig ist (Fe^{III}), *die Hämine, und solche mit zweiwertigem Eisen* (Fe^{II}), *die Häme* (H. FISCHER). Bei der chemischen Synthese der Eisenporphyrinkomponente des roten Blutfarbstoffes läßt sich primär nur Fe^{II} mit Protoporphyrin vereinigen, es entsteht das *Protohäm.* Wenn man trotzdem im allgemeinen Hämine und nicht Häme erhält, so liegt das daran, daß schon bei Anwesenheit sehr geringer Sauerstoffmengen das zweiwertige Eisen leicht zum dreiwertigen oxydiert wird.

Die Bindung des Eisens erfolgt durch die N-Atome zweier Pyrrolringe; in den Häminen ist die dritte Valenz des Fe^{III} durch irgendein negatives Ion oder einen anderen Rest besetzt. Die bekannteste dieser Häminverbindungen ist das *Chlorhämin*, früher einfach „*Hämin*" genannt; das *Oxyhämin (Hämatin)* enthält eine —OH-Gruppe und so sind eine ganze Reihe ähnlich gebauter Hämine bekannt.

Aus reinem Chlorhämin bestehen die TEICHMANN*schen Häminkrystalle,* die man beim Erhitzen von Hämoglobin mit Kochsalz und Eisessig erhält. Sie haben eine sehr charakteristische Krystallform und sind zum mikroskopischen Nachweis von Blut geeignet (s. Abb. 3).

Abb. 3. Häminkrystalle. (Aufnahme Dr. WEIGMANN.)

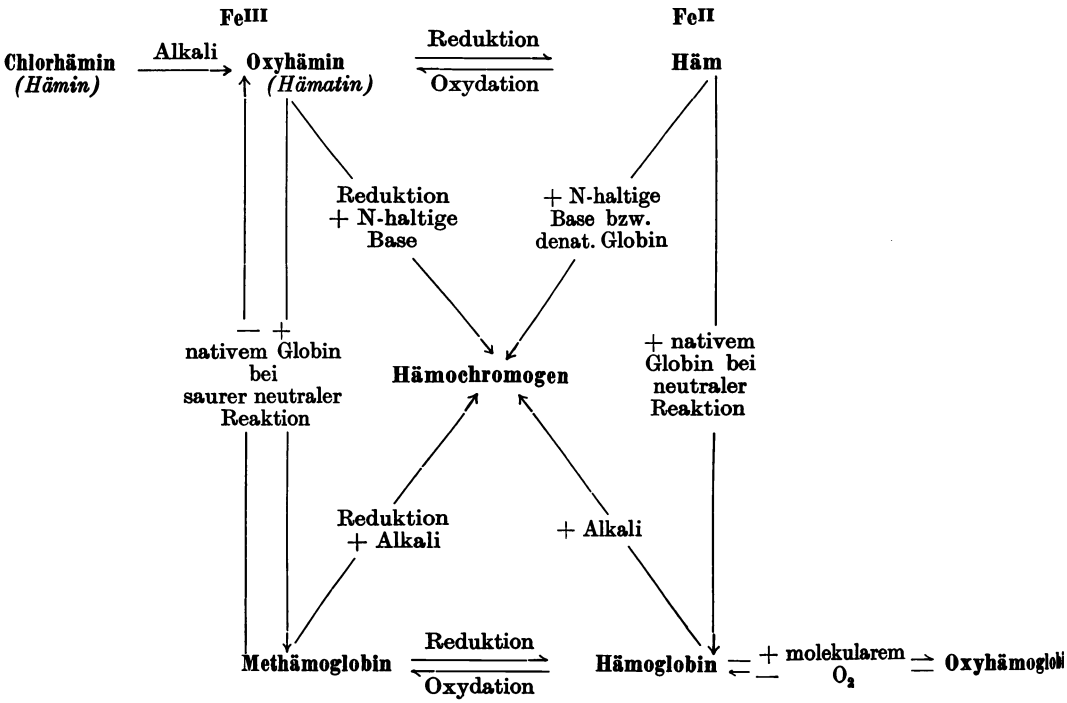
Die *Hämine* können sich leicht mit den verschiedensten einfachen und komplizierten Basen zu lockeren Molekülverbindungen vereinigen, die man als *Parahämatine* bezeichnet. Auch mit Eiweißkörpern bilden sich Parahämatine.

Die *Häme* vereinigen sich ebenfalls, aber durch Nebenvalenzbindungen über das Eisen mit den verschiedensten Basen und Eiweißkörpern zu den *Hämochromogenen.* Es gibt entsprechend der Struktur des basischen Anteils sehr zahlreiche verschiedene Parahämatine und Hämochromogene (z. B. Ammoniak-, Pyridin-, Nicotin-Hämochromogen usw.).

Auch das **Hämoglobin** enthält zweiwertiges Eisen, es zerfällt also bei vorsichtiger, ohne sekundäre Veränderungen vor sich gehender Spaltung in Häm und in Globin. Die beiden Spaltstücke lassen sich, wenn das Globin bei der Spaltung nicht denaturiert worden ist, wieder zu völlig unverändertem Hämoglobin vereinigen. Mit denaturiertem Globin entsteht dagegen ein Hämochromogen, das als *Kathämoglobin* bezeichnet wird.

Die Häme, die aus dem Blute verschiedener Tierarten durch Spaltung ihres Hämoglobins gewonnen werden, sind völlig identisch. Die Differenzen, die tatsächlich zwischen den Hämoglobinen verschiedener Tierarten bestehen und die sinnfällig in der verschiedenen Form ihrer Krystalle zum Ausdruck kommt, müssen also auf der Verschiedenheit der Eiweißkomponente Globin beruhen. Dafür sprechen z. B. auch Unterschiede im S-Gehalt der einzelnen Hämoglobine. An die Gegenwart des Globins ist auch eine der wichtigsten physiologischen Funktionen des Hämoglobins, der Sauerstofftransport im Körper, gebunden. Das Hämoglobin lagert dabei an das zentrale Eisenatom durch Nebenvalenzbindung ein Molekül Sauerstoff an und geht in das *Oxyhämoglobin* über, *dabei bleibt das Eisen zweiwertig!* Der Sauerstoff im Oxyhämoglobin ist leicht dissoziabel gebunden, d. h. er kann unter geeigneten Voraussetzungen ebenso leicht wie er aufgenommen wurde, auch wieder abgegeben werden. Hämochromogene mit den verschiedensten Basen, auch solche mit denaturierten Eiweißkörpern (z. B. Kathämoglobin) können den Sauerstoff nicht mehr in leicht dissoziabeler Form binden. Die zweite Voraussetzung für diese dissoziabele Sauerstoff-

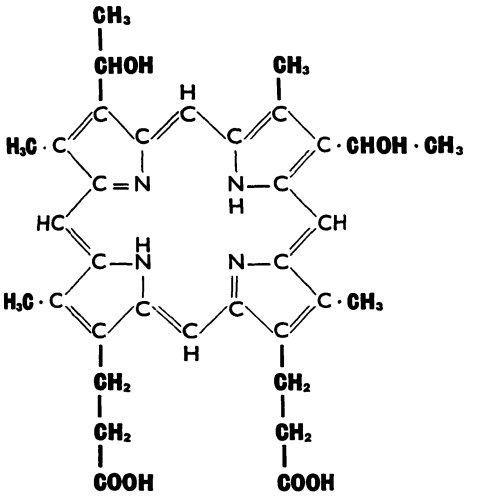
bindung ist die Zweiwertigkeit des zentralen Eisenatoms. Wird im Verbande des Hämoglobins der Hämanteil zum Hämin oxydiert, so kann dieses „Parahämatin" nur noch eine —OH-Gruppe binden (entsprechend der Bildung des Oxyhämins). Diese Verbindung heißt *Methämoglobin*. Zum Unterschied vom Oxyhämoglobin ist der Sauerstoff, der durch das Methämoglobin gebunden wird, nicht mehr dissoziabel. Wegen der Gesetzmäßigkeiten der Sauerstoffbindung durch das Hämoglobin sowie wegen weiterer Eigenschaften des Hämoglobins s. das Kapitel „Blut" S. 404f. Die wichtigsten Zusammenhänge zwischen den Eisenporphyrinverbindungen zeigt das nachfolgende Schema:



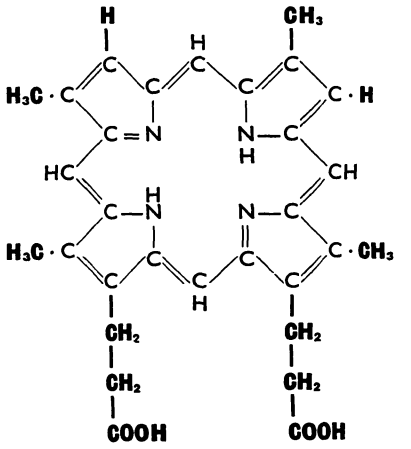
Die Differenz zwischen den Hämoglobinen verschiedener Tierarten zeigt sich auch in ihrer verschiedenen Alkaliresistenz. Menschliches Hämoglobin wird sehr schnell zerstört, tierisches Hämoglobin ist dagegen sehr viel resistenter; allerdings bestehen auch zwischen den Hämoglobinen verschiedener Tierarten erhebliche Unterschiede. Bemerkenswert ist das Verhalten des Säuglingshämoglobins, das eine viel größere Alkaliresistenz hat, und eine bessere Sauerstoffbindung aufweist als das vom Erwachsenen, aber ziemlich rasch durch das Hämoglobin des Erwachsenen ersetzt wird, so daß ein Kind von 8 Monaten bereits das Hämoglobin des Erwachsenen besitzt. Auch diese Unterschiede im Hämoglobin des gleichen Individuums auf verschiedenen Stadien seiner Entwicklung werden auf Verschiedenheiten der Globinkomponente bezogen.

Für das Hämoglobin des Menschen und verschiedener Tierarten wurde übereinstimmend ein Eisengehalt von 0,336% gefunden. Nimmt man an, daß jedes Hämoglobinmolekül nur ein Atom Fe enthält, so würde sich sein

Gewicht zu $\frac{100 \cdot 55{,}84\ (\text{Atomgewicht Fe})}{0{,}336}$ gleich etwa 16700 errechnen. Tatsächlich hat aber die Bestimmung mit der Ultrazentrifuge und haben unter Berücksichtigung aller Fehlermöglichkeiten durchgeführte Messungen



Hämatoporphyrin



Deuteroporphyrin

des osmotischen Druckes reiner Hämoglobinlösungen Werte von etwa 68000 ergeben, so daß das Hämoglobin aus 4 einheitlich gebauten Grundkörpern mit je einem Häm und Globin aufgebaut sein muß.

Der Farbstoff des Muskels, das *Myoglobin*, hat wahrscheinlich die gleiche prosthetische Gruppe wie das Hämoglobin, aber eine andere Eiweißkomponente. Sein Molekulargewicht beträgt nur 16700.

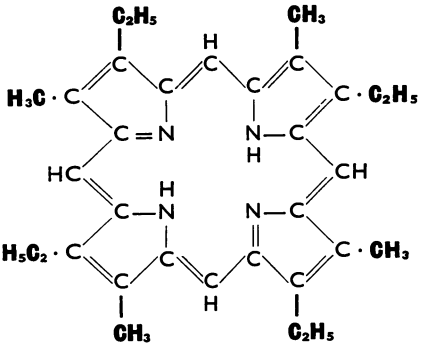
Bei der Zerlegung des Hämoglobins in seine beiden Komponenten und nachfolgender vorsichtiger Abspaltung des Eisens aus dem Häm wird nicht das Protoporphyrin erhalten, sondern das *Hämatoporphyrin*, das sich vom Protoporphyrin dadurch unterscheidet, daß die Vinylreste durch Eintritt von Wasser in Reste des Äthylalkohols umgewandelt worden sind. Das Hämatoporphyrin ist also ein Kunstprodukt. Dagegen werden bei der Fäulnis die beiden Vinylgruppen des Protoporphyrins überhaupt abgespalten und als biologisches Umwandlungsprodukt des Häms entsteht das *Deuteroporphyrin*. Das Deuteroporphyrin wird auch als Zwischenstufe bei der chemischen Synthese des Hämins erhalten und kann über Hämatoporphyrin in Protoporphyrin umgewandelt werden.

b) Andere Porphyrine.

Neben den Porphyrinen, die als Abbauprodukte des Häms oben genannt worden sind, sind im Harn und im Kot noch andere Porphyrine aufgefunden worden. In ganz geringer Menge finden sie sich bereits beim normalen Menschen. Zu erheblicher Steigerung der Porphyrinausscheidung kommt es bei einer sehr seltenen angeborenen Stoffwechselanomalie, der *„kongenitalen Porphyrie"*, weiterhin bei einer aus unbekannter Ursache plötzlich auftretenden *„akuten genuinen Porphyrie"* sowie bei einigen

Vergiftungen (Blei, Sulfonal, Anilin, Arzneimitteln der Sulfonamidgruppe). Unter diesen Bedingungen können diese Porphyrine auch in erheblicher Menge in den inneren Organen, besonders im Knochen zur Ablagerung gelangen.

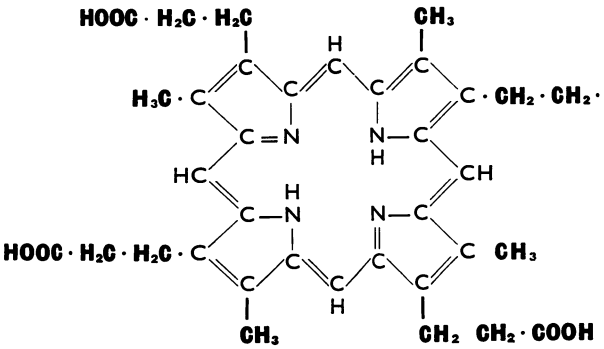
Von den bisher besprochenen Porphyrinen sind die Harn- und Kotporphyrine dadurch unterschieden, daß alle ihre Seitenketten Säuregruppen enthalten, es sind Propionsäure- oder Essigsäurereste. Man kann sie also als Oxydationsprodukte der ursprünglichen Porphyrine auffassen. Sie



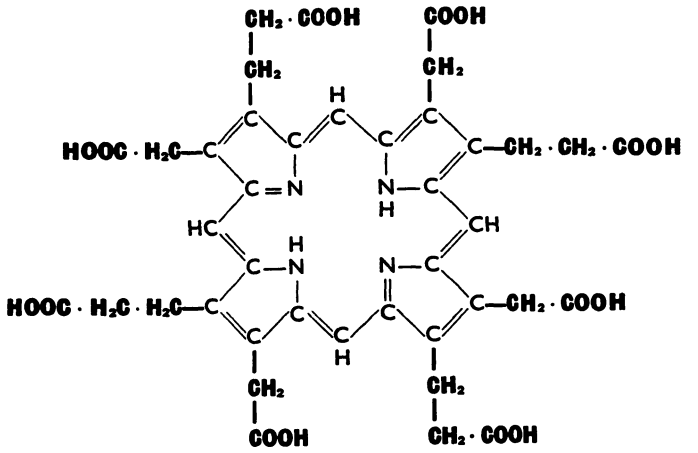
Ätioporphyrin I

werden als *Koproporphyrin* und als *Uroporphyrin* bezeichnet. Koproporphyrin und Koprohämin wurden im übrigen von H. Fischer auch in der Hefe aufgefunden. Eigenartigerweise kommen Kopro- und Uroporphyrin in zwei isomeren Formen vor. Die eine leitet sich vom Ätioporphyrin III ab, die zweite von dem durch die Stellung der Methylgruppen unterschiedenen *Ätioporphyrin I* (1.3.5.7.-Tetramethyl-2.4.6.8.-tetraäthylporphin). In den Kopro- und Uroporphyrinen sind die Methylgruppen der Ätioporphyrine in Essigsäure, die Äthylgruppen in Propionsäure umgewandelt. Die Ursache für das Vorkommen der beiden isomeren Formen, für den *Dualismus der Porphyrine* ist unbekannt.

Im normalen Harn und Kot werden anscheinend nur die beiden Koproporphyrine, und zwar wahrscheinlich ungefähr in gleicher Menge ausgeschieden. Bei der kongenitalen Porphyrie fanden sich alle vier Porphyrine.



Koproporphyrin I

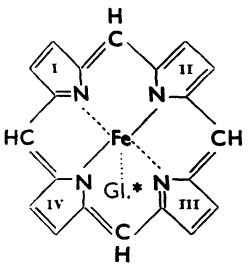


Uroporphyrin I

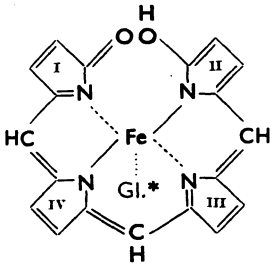
Porphyrine vom Typus I sensibilisieren die Organismen, in denen sie gebildet werden oder denen man sie zuführt, gegen Lichteinflüsse, so daß es zu schweren Gesundheitsstörungen kommt.

c) Gallenfarbstoffe.

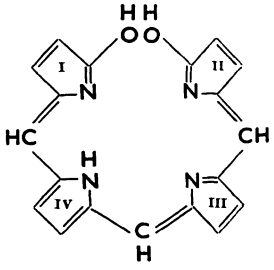
Das Hämoglobin ist ein Bestandteil der roten Blutzellen. Diese Zellen haben nur eine begrenzte Lebensdauer von wenigen Wochen, dann gehen sie zugrunde. Das freiwerdende Hämoglobin erfährt nun sekundäre Umwandlungen. Nach H. FISCHER wird anscheinend zunächst der Porphinring des Hämoglobins unter oxydativer Abspaltung der Methingruppe zwischen den Pyrrolringen I und II aufgebrochen. Bei dieser oxydativen Ringsprengung, die auf H_2O_2 in Statu nascendi zurückgeführt wird, entstehen grüne Farbstoffe, die als *Pseudohämoglobine* bezeichnet werden. Für sie ist kennzeichnend, daß das Eisen aus ihnen leicht durch Säure abgespalten werden kann, BARKAN bezeichnet diese Fraktion als *„leicht abspaltbares Bluteisen"*. Nach dem Eisen geht auch die Eiweißkomponente verloren und damit ist der erste Gallenfarbstoff, das *Biliverdin*, entstanden. Einen ähnlichen Abbau nimmt auch LEMBERG an, nach ihm ist allerdings die erste Stufe des Abbaus eine Denaturierung der Globinkomponente, also die Bildung eines Hämochromogens. Den durch Ringsprengung entstehenden



Hämoglobin



Pseudo-Hämoglobin

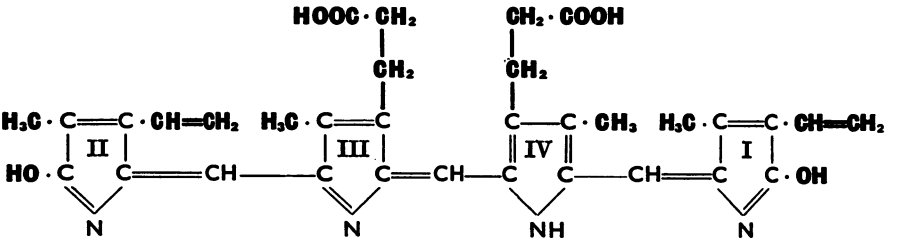


Biliverdin

* Gl. = Globin.

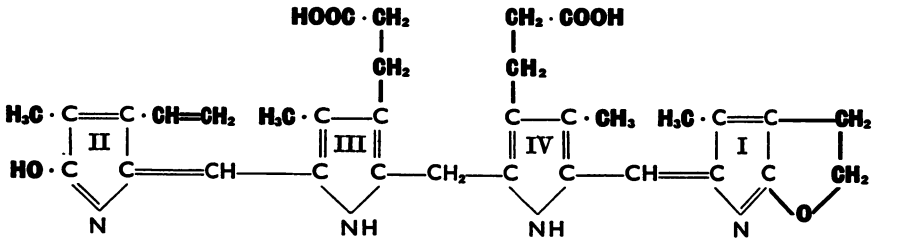
grünen Farbstoff bezeichnet er als *Verdo-Hämochromogen*. Der Abbau zu den grünen Farbstoffen kann auch künstlich nachgeahmt werden, z. B. durch Wasserstoffsuperoxyd in Gegenwart von Cyanid, durch Ascorbinsäure, Hydrazin, Polyphenole u. dgl. Immer ist dazu die Gegenwart von Sauerstoff notwendig und immer konnte die gleichzeitig erfolgende Bildung von Wasserstoffsuperoxyd nachgewiesen werden.

In den obenstehenden Formeln sind die Seitenketten des Protoporphyrins der Einfachheit halber fortgelassen, fügen wir sie ein und schreiben die vier Pyrrolringe als Kette, so ergibt sich als Formel des Biliverdins



Biliverdin

Das Biliverdin wird unter Aufnahme von H_2 in Bilirubin umgewandelt, außerdem lagert sich durch Vereinigung der OH-Gruppe mit der Vinylgruppe an Ring I ein hydrierter Furanring an.



Bilirubin

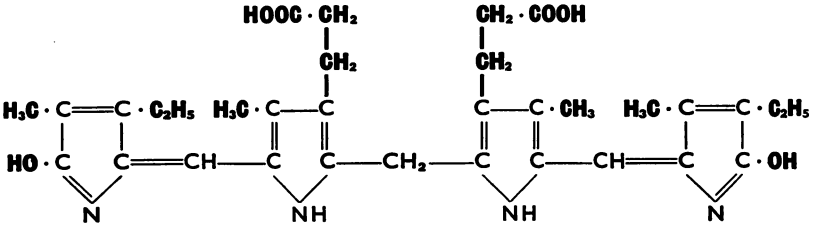
In der Galle wird normalerweise überwiegend Bilirubin ausgeschieden, nur wenn die Freisetzung von Wasserstoff bei den Dehydrierungen im Gewebe, vor allem in der Leber, unzureichend ist, wird Biliverdin in größerer Menge ausgeschieden. Bilirubin hat eine rote bis braune, Biliverdin eine grüne Farbe.

Die nahe Verwandtschaft zwischen Blut- und Gallenfarbstoff war schon aus den verschiedensten biologischen Beobachtungen bekannt; so kann bei Blutungen ins Gewebe der aus den Gefäßen austretende Blutfarbstoff an Ort und Stelle in einen eisenfreien Farbstoff verwandelt werden, der im Gewebe liegen bleibt und mikroskopisch in Form kleiner gelbbrauner Krystalle sichtbar wird. Dieser unter dem Namen *Hämatoidin* lange bekannte Farbstoff ist mit dem Bilirubin identisch.

Auch durch Oxydation mit Salpetriger Säure entstehen aus Bilirubin Biliverdin und noch weitere, charakteristisch gefärbte höhere Oxydationsprodukte (Gmelinsche Reaktion auf Gallenfarbstoff).

Von klinischer Bedeutung für den Nachweis und die Bestimmung des Bilirubins ist die Fähigkeit des Bilirubins mit Diazobenzolsulfosäure $C_6H_4\langle^{SO_3}_{N_2}\rangle$ zu kuppeln. Die Ausbildung des entstehenden roten Farbstoffes wird durch Zusatz von Alkohol katalytisch beschleunigt. (Direkte und indirekte Bilirubinreaktion nach HYMANS VAN DEN BERGH.)

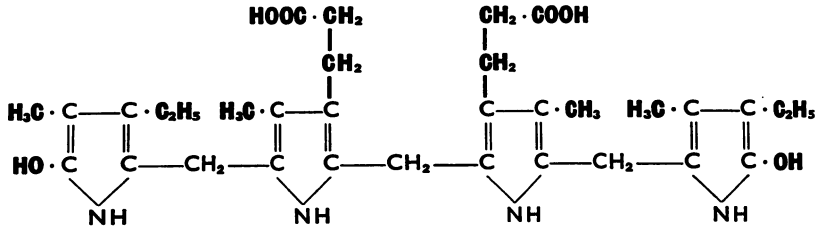
Durch Reduktion des Bilirubins entsteht das *Mesobilirubin*, das mit dem Bilirubin in seinen Eigenschaften die größte Ähnlichkeit hat, aber sich dadurch von ihm unterscheidet, daß durch Aufnahme von 4 H-Atomen aus den Vinylgruppen und dem Furanring Äthylgruppen entstehen.



Mesobilirubin

Durch Aufnahme von 4 weiteren H-Atomen wird das Mesobilirubin zu einem Stoff reduziert, der keinen Farbstoffcharakter mehr hat; es ist das *Mesobilirubinogen*. (Man bezeichnet derartige Stoffe, die selbst keine Farbstoffe sind, aber aus Farbstoffen durch Reduktion entstehen und durch Oxydation wieder in Farbstoffe zurückverwandelt werden als *Leukoverbindungen*.)

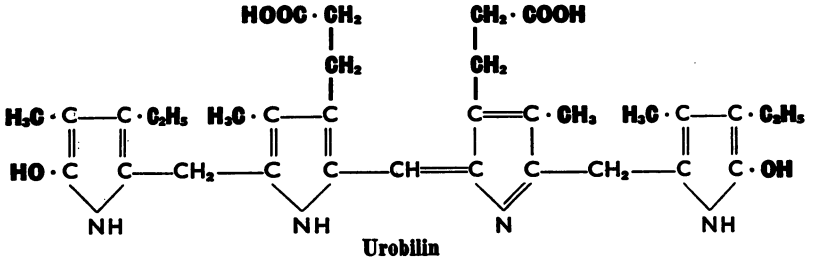
Das Mesobilirubinogen ist mit dem *Urobilinogen* identisch, das im Darm durch die Wirkung der Darmbakterien aus dem Bilirubin entsteht. Gegenüber dem Mesobilirubin sind in ihm auch noch die beiden letzten Methingruppen zu Methylengruppen reduziert und weiterhin ist an die N-Atome



Mesobilirubinogen (Urobilinogen)

der beiden restlichen Pyrrolringe Wasserstoff angelagert worden. Für Leukoverbindungen ist im allgemeinen charakteristisch, daß ihre Bildung reversibel ist, daß sie sich also durch Oxydation in den gleichen Farbstoff zurückverwandeln, aus dem sie durch Reduktion entstanden sind. Das Urobilinogen wird zwar beim Stehen an der Luft wieder zu einem Farbstoff oxydiert, aber dieser Farbstoff, das *Urobilin*, ist nicht mit dem Mesobilirubin identisch; wie die nachstehende Formel zeigt, hat es nur 2 H-Atome weniger als das Urobilinogen und nicht 4 wie das Mesobilirubin.

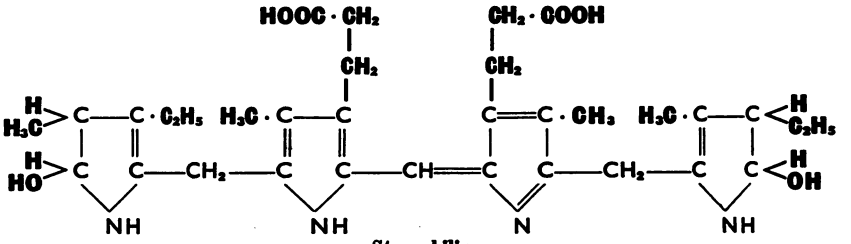
Das Urobilinogen wird zum Teil mit dem Kot ausgeschieden, zum Teil aber im Darm zurückresorbiert und wahrscheinlich zur Hauptsache in der Leber abgebaut (s. S. 316). Bei Störungen in der Leberfunktion tritt es aber in größeren Mengen in den Harn über und wird hier durch den Luftsauerstoff zu Urobilin oxydiert.



Urobilin

Das *Urobilinogen* wird nachgewiesen durch die Rotfärbung mit dem EHRLICHschen Aldehydreagens (p-Dimethylaminobenzaldehyd: $(CH_3)_2=N\cdot C_6H_4\cdot CHO$). Für das *Urobilin* ist charakteristisch die Fluorescenz, die nach Zusatz von alkoholischen Zinksalzlösungen auftritt (Reaktion nach SCHLESINGER).

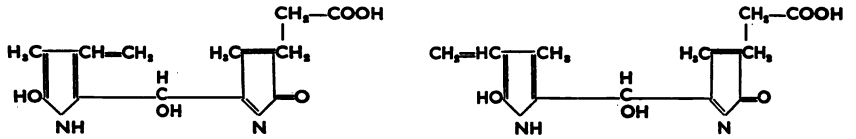
Im Kot findet sich noch ein weiterer dem Bilirubin verwandter Farbstoff, auf dessen Anwesenheit die Kotfarbe beruht, das *Stercobilin*. Man hat es lange für identisch mit dem Urobilin gehalten. Heute wird ihm die folgende Formel zugeschrieben:



Stercobilin

Man nimmt im allgemeinen an, daß auch das Stercobilin im Darm aus dem Bilirubin entsteht, es ist aber nicht unwahrscheinlich, daß die Umwandlung des Blutfarbstoffes in das Stercobilin schon in der Leber erfolgt. Es ist bemerkenswert, daß Stercobilin einerseits und Urobilin bzw. Urobilinogen anderseits trotz der großen Ähnlichkeit ihrer Formeln — das Stercobilin unterscheidet sich vom Urobilin nur durch den Mehrgehalt an 4 H-Atomen — nicht ineinander übergehen können.

Für die Frage nach dem Abbaumechanismus des Blutfarbstoffs ergeben sich weitere Anhaltspunkte aus den Untersuchungen von BINGOLD, nach denen Hämoglobin sowie eine Reihe seiner Abbauprodukte, darunter auch das Bilirubin und Urobilin in eine Substanz übergehen, aus der in kalialkalischer Lösung nach Reduktion mit Natriumhydrosulfit ein Körper von intensiv roter Farbe entsteht, der maximal bei 525 mμ absorbiert und deshalb *Pentdyopent* genannt wurde. Die Vorstufe dieses Farbstoffes, Propentdyopent genannt, ist farblos; sie ließ sich aus Gallensteinen isolieren und aus Bilirubin darstellen. Wahrscheinlich kommt ihr eine der folgenden Formulierungen zu (v. DOBENECK):



Es ist also die Kette des Bilirubins in zwei Spaltstücke zerlegt worden. Propentdyopent wird bei manchen Störungen der Leberfunktion aber auch bei einigen fieberhaften Infektionskrankheiten im Harn ausgeschieden, so daß sein Nachweis erhebliche klinische Bedeutung hat. Da es außer diesem natürlichen auch eine Reihe von künstlichen Propentdyopenten gibt, ist die Pentdyopentreaktion als Gruppenreaktion aufzufassen.

Andere zweikernige bilirubinoide Farbstoffe, die als Spaltprodukte des Bilirubins gewonnen werden können, offenbar aber auch im Organismus entstehen können, sind das

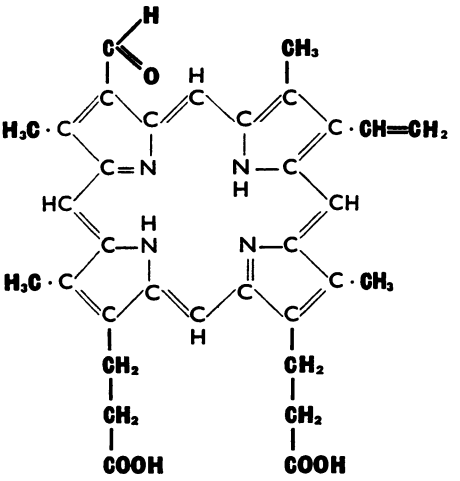
Mesobilifuscin I und II. Sie konnten im Kot von Menschen mit bestimmten Muskelerkrankungen (Myopathie) als Chromproteid *Myobilin* isoliert werden. Das Myobilin leitet sich offenbar vom Muskelfarbstoff Myoglobin ab.

Nach diesen Befunden besteht also zweifellos die Möglichkeit einer biologischen Spaltung der viergliedrigen Kette des Bilirubins in zwei zweigliedrige Ketten.

d) Zellhämine.

Unter der Bezeichnung Zellhämine werden diejenigen Hämine zusammengefaßt, die in den Zellen vorkommen, aber nicht in komplexer Bindung mit Globin vorliegen. Sie haben dementsprechend auch nicht die typische Fähigkeit des Hämoglobins, Sauerstoff reversibel in leicht dissoziabler Form zu binden. Es sind sowohl freie Häme als auch freie Hämine in den Zellen gefunden worden, daneben aber Eisen-Porphyrinverbindungen in Kombination mit anderen Inhaltsstoffen der Zelle, auch mit Eiweißkörpern.

Das physiologisch wichtigste dieser Zellhämine ist das WARBURGsche *Atmungsferment*, in dem sich ein besonderes Hämin mit einem Eiweißkörper vereinigt hat. Die Konstitution der beiden Teile des Fermentes ist noch nicht bekannt, auch seine Isolierung ist wegen seiner außerordentlich geringen Konzentration in der Zelle noch nicht gelungen. Seine Gegenwart kann nur an seiner Wirkung, der Übertragung des Sauerstoffes bei den Oxydationen im Gewebe (näheres hierüber s. S. 284), und an dem typischen Absorptionsspektrum seiner CO-Verbindung erkannt werden. Bei der Aufnahme und Abgabe des Sauerstoffes ändert sich die Wertigkeit des Fermenthämineisens, es ist in reduziertem Zustande des Fermentes



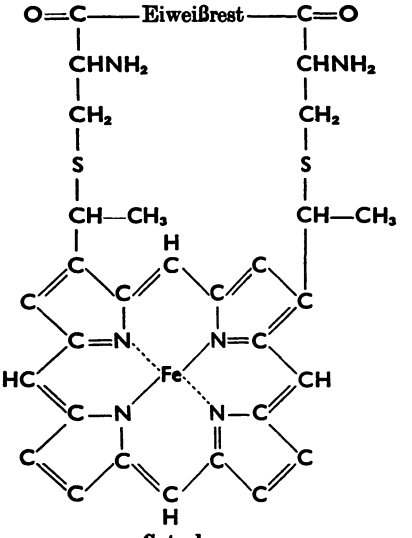
Spyrographisporphyrin

zweiwertig, nach der Aufnahme von Sauerstoff dreiwertig. Seine funktionelle Leistung vollzieht sich also anders als die des Hämoglobins unter Valenzwechsel des Eisens. Die Häminnatur des Atmungsfermentes ergibt sich am klarsten aus dem Spektrum der CO-Verbindung. Dies hat zwar große Ähnlichkeit mit dem Spektrum des CO-Protohämins (= Hämin aus Protoporphyrin) ist aber nicht mit ihm identisch (s. Abb. 59, S. 285), deckt sich dagegen nahezu vollständig mit dem des CO-Hämins aus dem Chlorocruorin, dem Blutfarbstoff des Wurmes Spirographis. Das Spirographisporphyrin, also die eisenfreie prosthetische Gruppe dieses Farbstoffes, leitet sich ebenso wie das Protoporphyrin vom Ätioporphyrin III

ab. Es unterscheidet sich vom Protoporphyrin dadurch, daß es in Stellung 2 statt der Vinylgruppe eine Formylgruppe $\left(-C\diagdown\!\!\diagup^{H}_{O}\right)$ hat.

Zu den Zellhäminen gehören ferner häminartige Farbstoffe, die man wegen ihrer weiten Verbreitung in fast allen Zellen als *Cytochrome* (a, b und c) bezeichnet. Ihre physiologische Funktion besteht in der Mitwirkung bei den Oxydationsvorgängen im Gewebe (s. S. 287). Die Verwandtschaft mit den Häminen ergibt sich aus ihren Absorptionsspektren. Die Struktur des Cytochroms a ist noch nicht bekannt, das Cytochrom b enthält wahrscheinlich das Hämin des Blutfarbstoffs.

Auch die prosthetische Gruppe des Cytochroms c läßt sich auf dieses Protohäm bzw. Protohämin zurückführen. Durch Untersuchungen von ZEILE und von THEORELL konnte gezeigt werden, daß die Verknüpfung der prosthetischen Gruppe mit der Eiweißkomponente durch Cysteinreste erfolgt, die sich mit den beiden Vinylgruppen des Häms vereinigt haben.



Cytochrom c

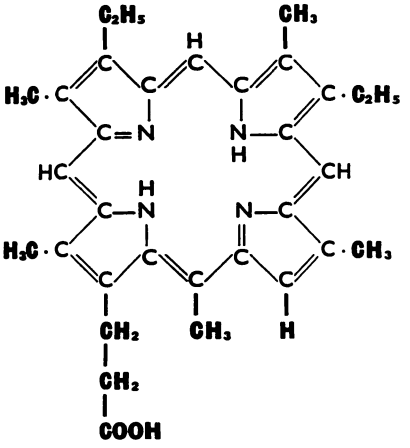
(Die übrigen Seitenketten sind fortgelassen, sie entsprechen denen des Protoporphyrins; s. S. 96.)

Zu den Zellhäminen gehören weiterhin die Fermente *Peroxydase* und *Katalase*. Auch sie sind nur dann voll wirksam, wenn sie in der Zelle in gebundener Form enthalten sind. Die Katalase enthält das gleiche Hämin, das auch dem Blutfarbstoff zugrunde liegt, die Eiweißkomponente ist dagegen von der des Hämoglobins verschieden. Es ist wahrscheinlich, daß die Peroxydase einen analogen Bau hat, doch ist dies experimentell noch nicht gesichert. Außer dem Hämatinanteil kommt in der Katalase auch noch Biliverdin vor. (Die Wirkung der *Peroxydase* besteht darin, daß sie aus Peroxyden Sauerstoff frei macht und ihn auf andere Stoffe überträgt, sie wirkt also oxydierend. Die *Katalase* zerlegt Wasserstoffsuperoxyd in Wasser und in Sauerstoff, s. S. 299.)

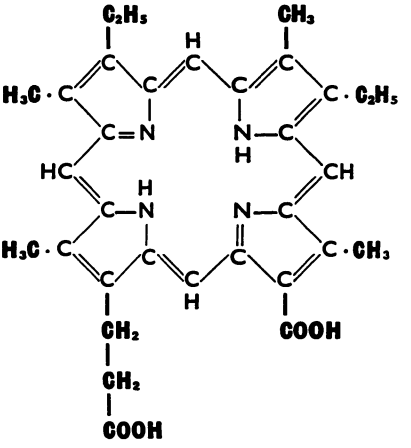
Alle Hämine haben ein charakteristisches Absorptionsspektrum (s. z. B. Abb. 60, S. 286). Dabei lassen sich nach der Lage der wichtigsten langwelligen Absorptionsbanden grüne, rote und mischfarbene Hämine unterscheiden. Die roten Hämine entstehen aus dem roten Blutfarbstoff, werden aber auch beim tieferen Abbau des Chlorophylls erhalten, die grünen ergeben sich aus den roten durch oxydative Spaltung. In ihnen ist der Porphinring aufgespalten, so daß sie dem Biliverdin nahestehen (BARKAN, LEMBERG, s. S. 101). Die Absorptionsstreifen der grünen Hämine sind langwelliger als die der roten. Zwischen den roten und den grünen stehen die mischfarbenen Hämine, zu denen das Atmungsferment gehört.

e) Chlorophyll.

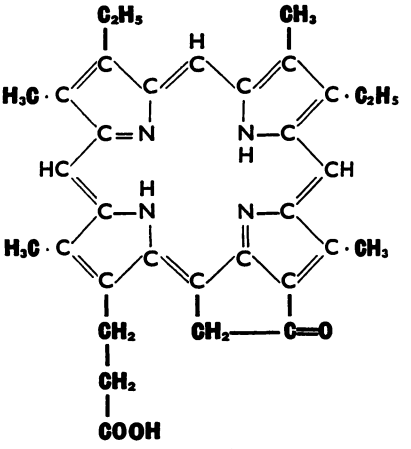
Der Farbstoff der grünen Blätter ist ein Gemisch zweier *magnesiumhaltiger* Pyrrolfarbstoffe, die als *Chlorophyll A und B* bezeichnet werden. Die Elementaranalyse zeigt, daß das Chlorophyll B ein höheres Oxydationsprodukt von A ist. Die beiden Stoffe unterscheiden sich auch durch ihre Farbe, die bei *A* blaugrün, bei *B* gelbgrün ist. Mengenmäßig



Phylloporphyrin



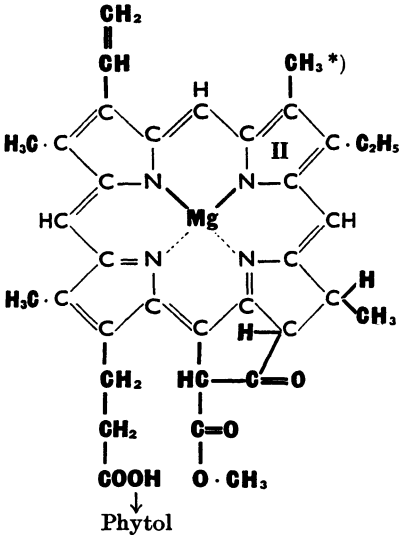
Rhodoporphyrin



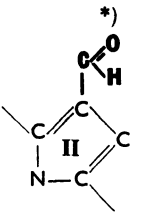
Phylloerythrin

findet sich dreimal soviel A wie B. Der Aufbau des Chlorophylls, der durch die auf Untersuchungen von Willstätter aufbauenden Arbeiten von H. Fischer nunmehr wenigstens für das Chlorophyll A auch bis in die letzten Feinheiten aufgeklärt zu sein scheint, ist wesentlich verwickelter als der der Hämine. Beide Chlorophylle sind zusammengesetzt aus einer Farbstoffkomponente, dem *Chlorophyllid*, und einem hochmolekularen Alkohol, dem *Phytol*, der als Terpenderivat schon an früherer Stelle besprochen wurde (s. S. 54). Das Chlorophyllid enthält Mg, unterscheidet sich von den Häminen außerdem durch den Besitz eines weiteren isocyclischen Ringes und durch die Oxydationsstufe verschiedener

Seitenketten. Das eigentliche dem Chlorophyllid zugrunde liegende Ätioporphyrin ist dagegen mit dem Ätioporphyrin III, dem Grundkörper des Bluthämins identisch. Die Struktur des Chlorophylls A wird am besten klar durch eine Betrachtung der umstehenden Formeln. Die angeführten beiden Porphyrine und zahlreiche andere Abbauprodukte, die bei der Spaltung des Chlorophylls entstehen, sind auch durch Synthese aus einfachen Pyrrolen erhalten worden. In diesen Porphyrinen sind also zum Unterschied vom Protoporphyrin alle Seitenketten abgesättigt, von dem Propionsäurerest in Stellung 6 ist beim Rhodoporphyrin nur noch eine Carboxylgruppe übrig geblieben, beim Phylloporphyrin fehlt sie ganz, bei ihm ist der Wasserstoff der γ-ständigen Methingruppe durch ein Methyl ersetzt. Das *Phylloerythrin* ist ein sehr wichtiges Abbauprodukt des Chlorophylls. Es



Chlorophyll A

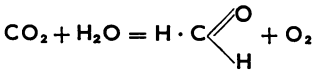


Chlorophyll B

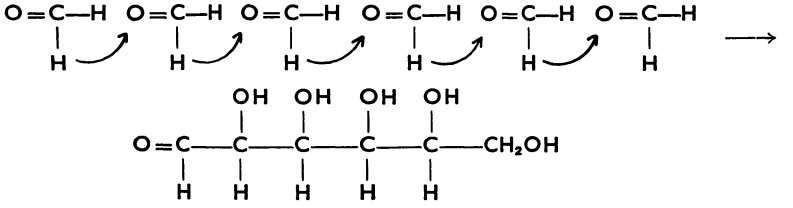
entsteht z. B. aus dem Chlorophyll im Verdauungskanal (L. MARCHLEWSKI). Es kann leicht in Rhodoporphyrin überführt werden. Bei ihm besteht also unter Zwischenschaltung einer CH_2-Gruppe ein Ringschluß zwischen der Carboxylgruppe des Rhodoporphyrins und der γ-Methingruppe. Im Chlorophyll A selber ist dann ein H dieser CH_2-Gruppe durch $\cdot C:O \cdot O \cdot CH_3$ ersetzt, in Stellung 2 statt der Äthyl- eine Vinylgruppe vorhanden, die Propionsäure in Stellung 7 mit Phytol verestert, die Doppelbindung zwischen C_5 und C_6 hydriert und Magnesium in ähnlicher Weise wie im Hämin das Eisen an 2 Pyrrol-Stickstoffe gebunden. Das Chlorophyll B enthält wahrscheinlich in Ring II und Stellung 3 statt der Methylgruppe eine Aldehydgruppe. Trotz der prinzipiellen Ähnlichkeit im Aufbau kann aber das Chlorophyll bzw. sein Porphyringrundskelet nicht zum Aufbau von Hämoglobin verwandt werden.

Das Chlorophyll ist die Substanz, die durch ihre Existenz überhaupt erst das Leben höherer Organismen ermöglicht. Wie schon früher ausgeführt wurde (s. S. 30), ist nur durch seine Mitwirkung der pflanzliche Organismus in der Lage, ausgehend von anorganischen Substanzen, die grundlegenden Synthesen von Körperbaustoffen durchzuführen, die ihm selber zum Aufbau dienen und die dann vom tierischen Organismus aufgenommen und umgesetzt das tierische Leben erst möglich machen.

Der Mechanismus dieser Synthese, bei der zunächst Kohlensäure und Wasser zu Kohlehydraten aufgebaut werden, ist noch nicht völlig geklärt. Nach den Untersuchungen von WILLSTÄTTER und STOLL vollzieht sich die Assimilation der Kohlensäure wahrscheinlich in verschiedenen Phasen. Als Zwischenstufe, in der die Energiezufuhr erfordernde Reduktion der Kohlensäure, die das Wesen der Kohlehydratsynthese in der Pflanze ausmacht, zuerst in die Erscheinung tritt, gilt der *Formaldehyd*:



Für jedes verschwundene CO_2-Molekül wird demnach ein Molekül O_2 frei. Das Verhältnis $\frac{O_2}{CO_2}$, das man als den *assimilatorischen Quotienten* bezeichnet, ergibt sich also zu 1,0. Dies entspricht den tatsächlichen Beobachtungen. Da man ferner in der Pflanze während der Assimilation das Auftreten von Formaldehyd nachgewiesen hat, kann die Annahme einer intermediären Formaldehydbildung wohl als sicher gelten. Für die Mitwirkung des Chlorophylls bei dieser Reaktion spricht, daß das kolloidale Chlorophyll eine dissoziable CO_2-Verbindung eingeht, und zwar wahrscheinlich unter Mitwirkung des Magnesiums und eines besonderen Fermentes. Durch Polymerisation des Formaldehyds nach Art einer Aldolkondensation entstehen dann die Kohlehydrate. Für eine Hexose läßt sich dieser Vorgang schematisch etwa in folgender Weise formulieren:



Schrifttum.

FISCHER, H. u. H. ORTH: Die Chemie des Pyrrols, Bd. 2, 1. Hälfte. Leipzig 1937. — SIEDEL, W.: Gallenfarbstoffe. Angew. Chemie **53** (1940). — TREIBS A.: Blutfarbstoff und Chlorophyll. Fortschritte der physiologischen Chemie 1929 bis 1934. Berlin. — ZEILE, K.: Über eisenhaltige Fermente. Naturwiss. **1941**, 172.

H. Anorganische Stoffe.

Neben den in den vorstehenden Kapiteln besprochenen organischen Baustoffen finden sich im Körper eine Reihe von anorganischen Bausteinen, die überwiegend in Form von Salzen vorhanden sind. Ihre Wirkung beruht auf den Ionen, in die sie zerfallen. Ihre Zahl ist verglichen mit der Zahl der organischen Bausteine nicht sehr groß und auch ihre Konzentration meist keine sehr erhebliche. Und doch sind diese anorganischen Bausteine für den Bau und den Betrieb des Körpers von allerhöchster Bedeutung. Es ist hier nicht der Platz alle die verschiedenen Beziehungen aufzuführen, in denen anorganische Salze und Ionen zu biologischen Vorgängen stehen, da uns in der ganzen weiteren Darstellung die Salze und ihre Wirkungen immer wieder begegnen werden. Es soll darum hier nur kurz angedeutet werden, daß die Gesamtkonzentration an Salzen, die in dem osmotischen Druck (s. S. 119) ihren Ausdruck findet, einen ganz bestimmten und durch besondere Regulationseinrichtungen auf

gleicher Höhe gehaltenen Wert hat. Der osmotische Druck der Körperflüssigkeiten und Gewebe ist offenbar eine der wesentlichen Voraussetzungen dafür, daß besonders labile organische Strukturteile wie die Eiweißkörper ihren Zustand unverändert erhalten, insbesondere also nicht Veränderungen nach Art einer Denaturierung ausgesetzt sind.

Neben der Gesamtkonzentration an Salzen ist von größter Wichtigkeit die Art der Salzmischung im Organismus. Ein Salzmilieu von genau bestimmter Zusammensetzung und Konzentration ist notwendige und unerläßliche Voraussetzung für den geordneten Ablauf aller Lebensvorgänge. Verschiebungen in der Menge der einzelnen Salze und damit im Verhältnis ihrer Konzentrationen zueinander führen mittelbar oder unmittelbar zu einem mehr oder weniger von der Norm abweichenden Verlauf der Lebensvorgänge: *Der Organismus gebraucht ein genau äquilibriertes Salzmilieu.*

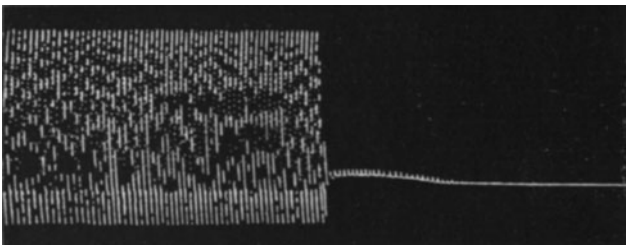


Abb. 4. Kaliumwirkung am Froschherzen. Stillstand des Herzens in Diastole. (Nach GELLHORN.)

Manche Salze wirken schon in ganz geringen Konzentrationen in sehr spezifischer Weise auf manche Organ- und Zelleistungen ein. So ist die Funktion einiger Fermente geradezu an die Gegenwart ganz bestimmter Ionen gebunden und von ihrer Konzentration abhängig. Ferner ist bekannt, daß die Tätigkeit mancher Organe durch Änderungen in der absoluten Konzentration einzelner Salze und ihres relativen Verhältnisses entscheidend beeinflußt wird.

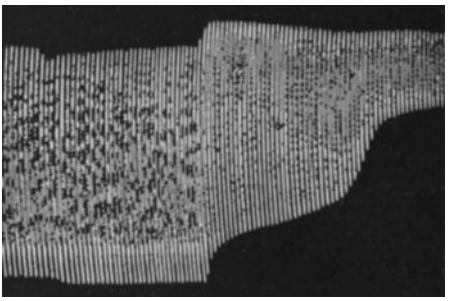


Abb. 5. Calciumwirkung am Froschherzen. Stillstand des Herzens in Systole. (Nach GELLHORN.)

So kann ein Froschherz, das mit einer Lösung gespeist wird, die NaCl, KCl und $CaCl_2$ in einem bestimmten Mischungsverhältnis enthält, lange Zeit überlebend gehalten werden. Steigert man entweder den KCl- oder den $CaCl_2$-Gehalt der Lösung, so kommt es zu Veränderungen der Herztätigkeit und schließlich zum Stillstand des Herzens. Die Symptome dabei sind aber verschieden. Überschuß an Kalium-Ionen hemmt die Systole, so daß ein Herz in Diastole stehen bleibt (s. Abb. 4). Umgekehrt vermindert ein Zuviel an Ca-Ionen die Erschlaffung des Herzens und bringt es in Systole zum Stillstand (s. Abb. 5). Wir machen hier eine außerordentlich wichtige Feststellung: *Die antagonistische Wirkung bestimmter Ionen auf bestimmte Funktionen.* Die Wirkung der äquilibrierten Salzlösungen wird durch eine solche Ausbalancierung entgegengesetzter Wirkungen erklärt. Es wird später gezeigt werden, daß ähnliche antagonistische Wirkungen der Ionen sich auch in einfachen physikalisch-chemischen Systemen zeigen (s. S. 157), so daß ein Teil der biologischen Ionenwirkung vielleicht auf einem ähnlichen Wege zustande kommen könnte.

Es darf aber nicht verschwiegen werden, daß uns das Verständnis für den feineren Mechanismus der Salz- und Ionenwirkungen in der Mehrzahl der Fälle noch völlig verschlossen ist. Abgesehen von den spezifischen Wirkungen, die dieses oder jenes Salz oder Ion haben kann, ist auf ein besonderes Zusammenwirken verschiedener Salze hinzuweisen, das von sehr großer biologischer Bedeutung ist, *nämlich auf die Einstellung und Erhaltung einer bestimmten Reaktion in den Zellen und Säften des Körpers.* Wegen der außerordentlichen Bedeutung dieser Frage ist sie an anderer Stelle ausführlicher behandelt (s. S. 134f.).

Außer durch ihre Bedeutung für die Einstellung eines bestimmten osmotischen Druckes, der spezifischen Ionenwirkung, wie sie z. B. in der Beeinflussung der Herztätigkeit durch Kalium- und Calcium-Ionen offenbar wird und der Regulation der Reaktion im Körper, sind anorganische Salze noch in funktionell ganz anderer Hinsicht für den Körper bedeutungsvoll. Da bestimmte Salze die Hauptbestandteile des Knochens sind, stellen sie sich mit den organischen Bausteinen, die die Zellstrukturen aufbauen, in eine Linie.

Unter den anorganischen Baustoffen des tierischen Organismus steht nach der Menge seines Vorkommens das **Wasser** weitaus an erster Stelle und auch nach seiner biologischen Bedeutung gebührt ihm ein besonderer Platz. *Das Wasser ist ein unbedingt unentbehrlicher Nahrungsstoff.* Völliger Wasserentzug führt zu einer allmählichen Wasserverarmung des Organismus; er kann bis zu einer gewissen Grenze ohne weitere Schädigungen ertragen werden, Wasserverluste in Höhe von etwa 15% des Körpergewichtes führen jedoch im allgemeinen zum Tode und auch schon geringere Wasserverarmung läßt schwerere Funktionsstörungen in kürzerer Zeit auftreten als alleiniger Entzug irgendeines anderen Nahrungsstoffes.

Die chemischen Umsetzungen an den Körperbausteinen, die die Energie für die Leistungen des Organismus liefern, können sich wie viele andere chemische Reaktionen nur vollziehen, wenn sich die reagierenden Moleküle in Lösung befinden. Das physiologische Lösungsmittel ist das Wasser. Jedoch ist dies Wasser nicht in völlig freier Form in den Zellen oder in den Gewebsflüssigkeiten vorhanden, es findet sich vielmehr zum überwiegenden Teil als *Hydratationswasser* oder als *Quellungswasser* in Bindung an kolloidale Körperbausteine wie Eiweißkörper, Glykogen, Lecithin, Thymonucleinsäure und vielleicht noch andere Stoffe. Diese Bindung an die Kolloide macht das Wasser nicht zur Lösung anderer, krystalloider Moleküle ungeeignet. Für den Skeletmuskel ist gezeigt worden, daß trotz dieser nahen Beziehungen zu den kolloidalen Muskelbausteinen sein Wassergehalt bis auf einen praktisch bedeutungslosen Rest in dem Sinne als *„frei"* anzusehen ist, daß es als Lösungsmittel für die krystalloiden Bestandteile des Muskels zur Verfügung steht (HILL). Die Bindung besteht lediglich darin, daß ein Teil der Wassermoleküle in besonders nahen räumlichen Beziehungen zu den kolloidalen Stoffen stehen kann. Wir dürfen wohl annehmen, daß diese Feststellung nicht nur für den Muskel, sondern auch für andere Organe gilt.

In verschiedenen Geweben und Flüssigkeiten kann die Menge des „gebundenen" Wassers ziemlich starken Schwankungen unterworfen sein; diese Schwankungen sind nur durch die Wasserbindung an die Kolloide möglich. Nur durch sie kann auch die strukturelle Differenzierung des Protoplasmas erzielt werden, die wir als die morphologische Grundlage für das Nebeneinander der verschiedenartigen funktionellen Leistungen ein und derselben Zelle ansehen müssen. Der Wassergehalt besonders des

Bindegewebes, kann sich auch für einen Zeitraum von vielen Stunden ändern, während an anderen Stellen, wo eine Konstanterhaltung des Wassergehaltes die Voraussetzung funktioneller Leistungen ist, größere Schwankungen kaum auftreten oder sehr rasch ausgeglichen werden. Das gilt in besonderem Maße für das Blut, durch das sich als dem alle Zellen umspülenden Flüssigkeitsstrom die Wasserverschiebungen im Körper vollziehen. Mit der Nahrung zugeführtes Wasser wird im Darm resorbiert, gleichzeitig wird aber auch bei der Tätigkeit der Verdauungsdrüsen Wasser in ziemlich großen Mengen in den Verdauungskanal abgegeben und später durch die Darmwand wieder ins Blut zurückresorbiert. Das Wasser, das den Körper durch die verschiedenen Ausscheidungsorgane verläßt, wird ihnen mit dem Blute zugeführt. Wenn Wasser mit größerer Geschwindigkeit in den Organismus aufgenommen wird, als es durch die Ausscheidungsorgane entfernt werden kann, so wird der Wassergehalt des Blutes nur für sehr kurze Zeit und ziemlich unwesentlich vermehrt, der überwiegende Teil des Wasserüberschusses gelangt dagegen vor allem in das Bindegewebe der Haut und wird hier vorübergehend gespeichert. Sieht man aber von solchen Besonderheiten ab, so ist es erstaunlich, mit welcher Genauigkeit *ein konstanter mittlerer Wassergehalt im Körper aufrechterhalten wird.*

Der Wasserbedarf des erwachsenen Menschen beläuft sich auf etwa 35 g pro kg Körpergewicht und 24 Stunden. Die Wasserausscheidung erfolgt auf verschiedenen Wegen, zum größeren Teil durch die Nieren, daneben durch die Haut, die Lungen und durch Wasserabgabe mit dem Kot. Wasserausscheidung durch Niere und Haut verhalten sich häufig gegensinnig. Bei starker Schweißbildung sinkt die Harnmenge und umgekehrt. Da die Wasserabgabe durch die Atmung von äußeren Faktoren (Lufttemperatur und -feuchtigkeit) abhängig ist, sind die aktiv im Dienste der Regulation des Wasserhaushaltes tätigen Organe die Niere und die Schweißdrüsen der Haut, und von ihnen sind die Nieren weitaus bedeutungsvoller. Die Wasserabgabe durch den Körper ist stets größer als die Wasseraufnahme, da die Wasserbildung bei der Oxydation des Wasserstoffs im Verlaufe der Verbrennungsvorgänge im Körper berücksichtigt werden muß. Wenn das geschieht, so stimmen Wasserabgabe und Summe von Wasseraufnahme und -bildung genau überein.

Der durchschnittliche Wassergehalt eines erwachsenen Menschen beträgt etwa 60 %, beim Fetus ist er wesentlich (97 %) und beim Neugeborenen (66,5 %) deutlich höher. Wahrscheinlich hängt die Abnahme mit der zunehmenden Entwicklung und Ausbildung des Skeletsystems zusammen. Der Wassergehalt der einzelnen Organe zeigt erhebliche Differenzen, die aus der folgenden Tabelle 7 hervorgehen.

Tabelle 7.

Wassergehalt verschiedener Organe, Gewebe und biologischer Flüssigkeiten.

Zahnschmelz	0,2	Herz	79,3
Zahnbein	10,0	Bindegewebe	80,0
Skelet	22,0	Niere	83,0
Elastisches Gewebe	50,0	Blut	80,0
Knorpel	55,0	Milch	89,0
Leber	70,0	Lymphe	96,0
Rückenmark und Gehirn	70,0	Magensaft und Darmsaft	97,0
Haut	72,0	Tränen	98,0
Muskeln	76,0	Liquor	99,0
Darm	77,0	Schweiß	99,5
Pankreas	78,0	Speichel	99,5
Lunge	79,1		

Das Wasser dient nicht nur als Quellungsmittel der verschiedenen oben erwähnten kolloidalen Bausteine des Körpers oder als Lösungsmittel zahlreicher niedermolekularer organischer Stoffe, sondern auch als Lösungsmittel für die anorganischen Salze.

Unter den **anorganischen Salzen** nehmen mengenmäßig die Salze der Alkalimetalle *Natrium* und *Kalium* und des Erdalkalimetalls *Calcium* den ersten Platz ein. Natrium und Kalium finden sich vorzugsweise als *Chloride* und sind in Gestalt dieser Salze die Grundlage für die Einstellung des osmotischen Druckes im Körper. Daneben kommen sie besonders als *Bicarbonate* und als *Phosphate* vor und spielen in dieser Form für die Einstellung der Reaktion im Gewebe und in den Körperflüssigkeiten eine wichtige Rolle. Zwischen dem Vorkommen des Natriums und des Kaliums besteht ein gewisser, funktionell wichtiger Antagonismus: das Kalium ist vorwiegend Baustein der Zellen, das Natrium dagegen gewöhnlich in den Säften und Körperflüssigkeiten in größerer Menge vorhanden. Die Mengen, in denen die beiden Elemente im gesamten Organismus vorkommen, sind einander ungefähr gleich, ihre Verteilung auf die einzelnen Organe ist aber sehr ungleichmäßig.

Natriumsalze werden vorwiegend als *Kochsalz* aufgenommen. Der tägliche Bedarf an diesem für die osmotische Regulation des Blutes wichtigsten Salz beträgt etwa 5 g, doch kann sich der Körper auch mit wesentlich größeren Kochsalzmengen ins Gleichgewicht setzen, aber auch bei geringerer Kochsalzzufuhr verarmt der Organismus nicht an Kochsalz, weil auch dann zwischen Aufnahme und Ausscheidung ein Gleichgewicht sich einspielt. Läßt man Kochsalz völlig aus der Nahrung fort, so wird zunächst noch eine Menge von etwa 15—25 g ausgeschieden, diese ist offenbar ein leicht disponibler Vorrat, da nach seiner Abgabe die Ausscheidung praktisch aufhört. Dem Körper verbleibt dann noch ein Kochsalzbestand von etwa 150 g, den er zäh festhält. Außer für die Osmoregulation spielt das Kochsalz auch noch für andere Funktionen eine unentbehrliche Rolle. So wird z. B. NaCl als Ausgangsprodukt für die Salzsäurebildung im Magensaft gebraucht (s. S. 309) und die Aktivität der tierischen Amylase, des Fermentes der Stärkespaltung (s. S. 266), ist an die Gegenwart von Kochsalz gebunden.

Die Höhe der Zufuhr an *Kaliumsalzen* ist geringer zu veranschlagen. Ebenso wie bei den Natriumsalzen besteht auch bei ihnen zwischen Zufuhr und Ausscheidung ein Gleichgewicht. Eine Tagesmenge von etwa 3 g dürfte den Erfordernissen des Körpers ungefähr entsprechen. Es ist zu berücksichtigen, daß der Natrium- und Chlorbedarf nur zu einem kleinen Teil durch den Salzgehalt der ursprünglichen Nahrungsmittel, zum überwiegenden durch die Zulage von Kochsalz zur Nahrung bestritten wird. Kaliumsalze sind dagegen in ausreichender Menge in den Nahrungsmitteln von vornherein enthalten. Es ist das erklärlich aus der Tatsache, daß Kalium, wie schon oben angedeutet wurde, im wesentlichen ein Bestandteil der Zellen, Natrium dagegen der Körperflüssigkeiten ist. Aus diesem Grunde ist auch ein erheblicher Teil der Alkaliionen der Nahrung nicht an andere anorganische Ionen, sondern an die Eiweißkörper der Zellen gebunden (s. S. 139).

Phosphorsäure kommt, das ging schon aus der Besprechung der organischen Baustoffe hervor, in mannigfacher Bindungsform im Körper vor. Die einfachste und zugleich mengenmäßig unerheblichste ist die in den anorganischen Phosphaten des Blutes und der Gewebe, deren funktionelle Bedeutung für die Reaktionsregulierung oben schon angedeutet

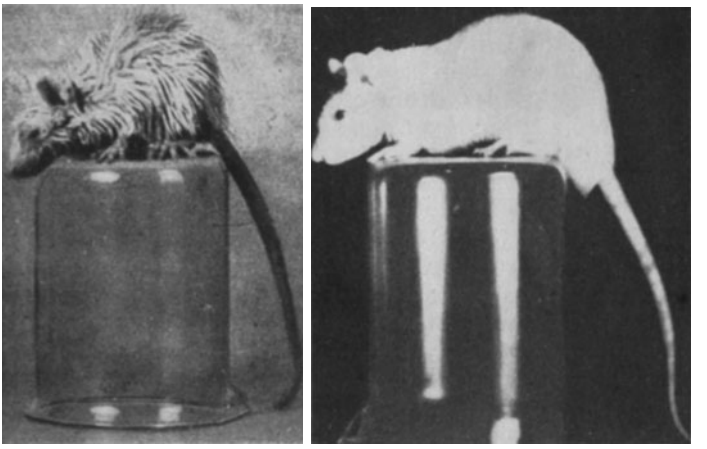
wurde und später noch eingehender behandelt wird (s. S. 136). Daneben ist aber sicherlich das anorganische Phosphat als Reserve für den Aufbau lebenswichtigster organischer P-Verbindungen ebenso bedeutungsvoll. Hier müssen in erster Linie genannt werden die Nucleoproteide als Bausteine der Zellkerne, die Phosphatide als Bausteine des Plasmas der Zellen und der Zellgrenzschichten und die verschiedenen einfachen Nucleotide sowie andere an den intermediären Stoffumsetzungen beteiligten P-haltigen Verbindungen (s. z. B. S. 338f.). Auch die Phosphoproteide dürfen nicht vergessen werden. Phosphate in anorganischer Form, als Calcium- und Magnesium-Salze sind dann wiederum unentbehrlich als Bausteine des Knochensystems (s. u.). Da unter normalen Stoffwechselbedingungen immer eine ziemlich große Menge von Phosphat aus organischer Bindung frei wird und schon deshalb der Ausscheidung verfällt, weil die Einstellung einer normalen Harnreaktion in erster Linie von den Phosphaten abhängt, so ist der Körper auf eine Zufuhr von Phosphorsäure mit der Nahrung angewiesen. Ihre Höhe wird auf etwa 5—6 g/Tag geschätzt. Sie kann in Form anorganischen Phosphats erfolgen, meist ist das allerdings nur in geringem Umfange der Fall. Jedoch werden die organischen P-Verbindungen der Nahrung vor der Aufnahme in den Körper im Darm aufgespalten, so daß Phosphorsäure wohl überwiegend, wenn nicht ausschließlich in anorganischer Form zur Aufnahme kommt.

Trotz der großen Verbreitung der Alkalisalze stehen unter den anorganischen Salzen sowohl nach der Menge des Vorkommens als auch nach der universellen Verbreitung in sämtlichen Zellen die *Calciumsalze* weitaus an der Spitze, sie übertreffen nahezu überall im Körper mengenmäßig alle anderen Salze. Das liegt zum Teil in ihrer besonderen biologischen Aufgabe begründet. Calciumsalze dienen fast überall im tierischen Organismus als Bausteine der Stütz- und Gerüstsubstanzen, aber auch sonst müssen sie eine besondere, lebenswichtige Aufgabe zu erfüllen haben, da in den Zellen selber anscheinend die Kerne stets reicher an Calcium sind als das Plasma. Die Hauptmenge der Kalksalze findet sich naturgemäß im *Knochen*. Es handelt sich überwiegend um *Calciumphosphat*, dem in geringer Menge *Calciumcarbonat* beigemengt ist. Die genaue chemische Formulierung der Calciumsalze des Knochens ist noch nicht ganz sicher gestellt, sehr wahrscheinlich handelt es sich aber um ein Gemisch von Hydroxylapatit [$3\,Ca_3(PO_4)_2 \cdot Ca(OH)_2$] mit Calciumcarbonat $CaCO_3$. Neben Kalksalzen enthält der Knochen auch noch geringe Mengen von *Magnesium*, und zwar als Phosphat. Magnesiumsalze finden sich auch in den anderen Organen. Die Zusammensetzung des menschlichen Knochens ist etwa die nebenstehende. Dabei sind die Phosphate der Einfachheit halber als tertiäre Salze berechnet. Solange ein Organismus noch wächst, hat er zum Aufbau des Knochensystems immer eine ziemlich erhebliche Zufuhr an Calciumsalzen und an Phosphaten nötig. Aber auch der erwachsene Organismus hat noch einen bestimmten Kalkbedarf. Als Minimum der täglichen Zufuhr werden Mengen von etwa 1—2 g angesehen. Da die Mehrzahl unserer Nahrungsmittel relativ kalkarm ist (lediglich Milch, Molkereiprodukte und Eier machen eine Ausnahme), ist die Erfüllung dieser ernährungsphysiologisch wichtigen Forderung nicht immer gewährleistet. Entsprechend der Zufuhr hat der Organismus auch eine Kalkausscheidung aufzuweisen, größtenteils in

Tabelle 8.
Zusammensetzung des menschlichen Knochens.

$CaCO_3$	$Mg_3(PO_4)_2$	$Ca_3(PO_4)_2$
6,6 %	1,4 %	80,0 %

Form von Phosphaten und von Carbonaten. Diese Ausscheidung erfolgt nicht nur durch den Harn, sondern auch durch den Kot. Zwischen dem Umsatz der Calcium- und Phosphationen bestehen schon wegen ihrer Bindung aneinander im Knochen enge Beziehungen und wechselseitige Beeinflussungen. Calcium wird dem Körper u. a. auch entzogen, wenn in ihm vermehrt Säuren gebildet worden sind, die ausgeschieden werden müssen. Zur Neutralisation, die mit ihrer Ausscheidung verbunden ist (s. S. 432f.), wird in hohem Maße das Calciumion herangezogen. Der reichliche Kalkvorrat, den der Organismus in den Knochen hat, dient als Reservoir für solche Zwecke, wie man überhaupt zu berücksichtigen hat, daß die Zusammensetzung des Knochens keineswegs eine konstante ist, sondern daß bei eintretendem Bedarf, aber auch bei Störungen aus



a b

Abb. 6. Magnesiummangel. a) Ratte 54 Tage nach Beginn der Mg-armen Ernährung (1,2 mg pro 100 g Futter); b) das gleiche Tier am 91. Tage. Nach 61 Tagen Rückkehr zu normaler Ernährung. (Nach TUFFTS u. GREENBERG.)

den verschiedensten Ursachen *alle* anorganischen Bausteine des Knochens in den Stoffwechsel einbezogen werden können. Es findet also im Knochen ein immerwährender An- und Abbau von Substanzen statt.

Vielfache Bearbeitung hat die Frage gefunden, in welcher Form das *Calcium im Blutplasma* enthalten ist. Es wurde festgestellt, daß nur ein Teil in diffusibler Form, also als anorganisches Salz oder Ion im Blutplasma vorkommt. Es kann heute als gesichert angesehen werden, daß der nichtdiffusible Teil des Blut-Ca an die Eiweißkörper des Plasmas gebunden ist und daß vielleicht daneben eine ganz geringfügige Menge von kolloidalem Calciumphosphat vorkommt. Der nichtdiffusible Teil des Blut-Ca beträgt etwa 62% des gesamten Ca-Gehaltes im Plasma. Das diffusible Calcium liegt im Plasma überwiegend oder sogar vollständig in ionisierter Form vor. Allerdings ist diese Frage noch nicht mit völliger Sicherheit geklärt.

Als integraler Bestandteil des Knochens ist oben das *Magnesium* bereits genannt worden. Über seinen Stoffwechsel ist wesentlich weniger bekannt als über den des Calciums. Immerhin haben in den letzten Jahren durchgeführte Ernährungsversuche an Ratten (s. Abb. 6) gezeigt, daß es zu den lebenswichtigen Elementen gehört. Das war zu erwarten, weil schon

vorher die Notwendigkeit von Magnesiumsalzen als Aktivatoren der Fermente des Phosphatumsatzes, der Phosphatasen (s. S. 262), gefunden worden war. In welcher Weise Mg in die Phosphorylierungsvorgänge eingreift ist noch unbekannt. Es darf noch daran erinnert werden, daß das Mg, wie schon früher ausgeführt, als Bestandteil des Chlorophylls eines der für die Existenz des Lebens auf der Erde unentbehrlichen Elemente ist.

Gegenüber den drei Metallen Natrium, Kalium und Calcium, sowie dem Chlor, das im gesamten menschlichen Organismus im Durchschnitt zu etwa 0,120% vorkommt, treten die anderen anorganischen Baustoffe an Menge weit zurück, jedoch ist die Zahl der sog. „*Bioelemente*" ziemlich groß. Es sollen hier aber nur noch einige wenige erwähnt werden.

Außer dem Chlor kommen auch die übrigen *Halogene* im Organismus vor. *Brom* findet sich in ziemlich geringer Menge, wobei die von den verschiedenen Untersuchern angegebenen Zahlenwerte so große Schwankungen aufweisen, daß ihre Anführung zwecklos wäre. Wenn man in der Nahrung die Chlorsalze, in erster Linie also das Kochsalz, durch Bromsalze ersetzt, so steigt der Bromgehalt der Organe an und gleichzeitig nimmt ihr Chlorgehalt ab; *das Chlorid wird also durch das Bromid ersetzt.* Auch hinsichtlich des *Jod*gehaltes in den einzelnen Organen weichen die mengenmäßigen Angaben sehr stark voneinander ab. Das relativ jodreichste Organ ist die Schilddrüse, aber auch ihr Jodgehalt beträgt anscheinend insgesamt nur 8—10 mg. Es kommt dabei wohl nicht in anorganischer Form, sondern quantitativ in organischer Bindung als Jodgorgosäure (s. S. 68) oder Thyroxin (s. S. 211) bzw. in Bindung an Eiweiß vor. Ob das auch für den Jodgehalt der übrigen Organe gilt, ist nicht bekannt. Der *Fluor*gehalt der verschiedenen Organe ist ebenfalls außerordentlich niedrig und scheint für je 100 g Gewebe nur wenige Zehntel eines mg zu betragen.

Unter den selteneren Baustoffen kommt dagegen das *Silicium* in relativ großer Menge in einigen Organen vor. Den höchsten Gehalt hat anscheinend das Bindegewebe, so daß Fascien, Sehnen und Haut zu den siliciumreichsten Geweben des Körpers gehören.

Schwefel kommt im Organismus der höheren Tiere nur in sehr geringer Menge als anorganische Schwefelsäure vor. Dafür ist aber der Schwefelgehalt einer Reihe von organischen Stoffen, besonders einiger Eiweißkörper recht erheblich. Die schwefelreichsten Strukturen sind die Haare und sonstigen Horngebilde der Epidermis wegen ihres hohen Gehaltes an Cystin. Das Vorkommen von gebundenem Schwefel in der Taurocholsäure, der Mucoitin- und der Chondroitinschwefelsäure ist schon erwähnt worden (s. S. 51 bzw. 85).

Schließlich seien noch einige Schwermetalle genannt, die regelmäßig in kleinen Mengen in nahezu allen Organen vorkommen. An erster Stelle steht hier das *Eisen*, das als Bestandteil des Hämoglobins und der Zellhämine eines der funktionell bedeutungsvollsten Bioelemente ist. Abgesehen von der Bindung an die verschiedenen Pyrrolfarbstoffe, kommt aber auch noch Eisen in ziemlich geringer Menge (einige mg pro 100 g Gewebe) in allen Zellen vor. Mit dem Eisen zusammen finden sich gewöhnlich auch *Kupfer*, *Mangan* sowie *Zink*, allerdings in noch geringerer Menge (etwa einige mg pro kg Gewebe). Cu und Mn sind wahrscheinlich von Bedeutung für die Oxydationsvorgänge im Gewebe. Das Cu scheint ferner für die Hämoglobinbildung notwendig zu sein. Durch einseitige Ernährung mit Milch wird bei Ratten eine Anämie hervorgerufen, die sich in einer Abnahme des Hämoglobins und der Zahl der roten Blut-

körperchen zu erkennen gibt. Beide Störungen lassen sich durch Zulage von Eisen, von dem bekannt ist, daß es in der Milch in zu geringen Mengen enthalten ist, nicht beheben. Dies gelingt sofort, wenn mit dem Eisen zugleich auch Kupfer in geringen Mengen zugeführt wird.

Es ist höchst bemerkenswert und spricht sicherlich für die biologische Bedeutung dieser Elemente, daß die Schwermetalle Eisen, Mangan und Kupfer vom Organismus in nicht unerheblichen Mengen gespeichert werden können. Spuren von ihnen enthalten fast alle Organe, in sehr erheblicher Menge werden sie aber in der Leber gefunden. Ob das nur auf einer Speicherung beruht oder auch darauf, daß bestimmte Funktionen der Leber an ihre Gegenwart gebunden sind, läßt sich noch nicht sagen.

Für eine Reihe der besprochenen Bioelemente ist ausdrücklich betont worden, daß sie teilweise oder vorwiegend in organischer Bindung im Organismus vorkommen und auch für diejenigen, für die das nicht besonders erwähnt worden ist, gilt das gleiche. Organische Säuren und Basen und amphoter reagierende Stoffe müssen durch Neutralisation also durch Salzbildung in ihrer Reaktion der Reaktion des Gewebes angeglichen werden, und dazu dienen vorzugsweise anorganische Ionen, zur Neutralisation der Säuren z. B. besonders das Natrium- und das Kaliumion.

Es ist einleitend hervorgehoben worden, daß die Tätigkeit der Organe an die Gegenwart ganz bestimmter Salze in ganz bestimmten Konzentrationen gebunden ist, erstens zur Aufrechterhaltung des normalen osmotischen Druckes und zweitens zur Herstellung einer Salzmischung, die durch ihre spezifische Zusammensetzung den Ablauf der Lebensvorgänge erst möglich macht. Organe, die aus dem Verbande des Organismus herausgenommen werden, können trotzdem zum Teil ihre spezifischen Leistungen auch isoliert noch kurze Zeit ausüben. Man kann die Dauer ihres Überlebens wesentlich verlängern, wenn man sie in Salzlösungen hineinbringt, die in bezug auf Konzentration und Mischung der Salze der Zusammensetzung derjenigen Flüssigkeit entspricht, die sie im Organismus umgibt, also der Blutflüssigkeit. Die einfachste Blutersatzflüssigkeit ist die physiologische Kochsalzlösung (für den Warmblüter etwa 1%ig, für den Frosch etwa 0,65%ig). Diese ist aber nur physiologisch in bezug auf ihre Konzentration; wegen des Fehlens anderer Salze führt sie zu schweren Zellschädigungen. So dienen dem Zwecke des Blutersatzes besser die *Ringer-Lösung* und die *Tyrode-Lösung*, deren Zusammensetzung, die für den Warmblüter aus der obenstehenden Tabelle 9 hervorgeht, so ausgeglichen ist, daß eine Reihe von Organen, besonders Skeletmuskel und Herz in ihnen viele Stunden überlebend gehalten werden können.

Tabelle 9. Zusammensetzung der Ringer- und der Tyrode-Lösung für den Warmblüter.

	Ringer-Lösung %	Tyrode-Lösung %
NaCl	0,8	0,8
KCl	0,02	0,02
$CaCl_2$	0,02	0,02
$MgCl_2$	—	0,01
NaH_2PO_4	—	0,005
$NaHCO_3$	0,1	0,1

Schrifttum.

ELVEHJEM, C. A.: The biological significance of copper and its relation to iron metabolism. Physiologic. Rev. 15, 471 (1935). — HEUBNER, W.: Mineralstoffe des Tierkörpers. Mineralbestand des Tierkörpers. Umsatz der Mineralstoffe. Handbuch der normalen und patho. logischen Physiologie, Bd. 16/2. Berlin 1931. — KLINKE, K.: Der Mineralstoffwechsel. Wien 1931. — MARX, H.: Der Wasserhaushalt des gesunden und kranken Menschen. Berlin 1938. — SCHMIDT, C. L. A. and D. M. GREENBERG: Occurence, Transport and Regulation of Calcium, Magnesium and Phosphorus in the animal organism. Physiologic. Rev. 15, 297 (1935).

II. Die physiko-chemischen Grundlagen der Organtätigkeit.

A. Diffusion und Osmose.

Der ungestörte Ablauf der Lebensvorgänge ist an die Versorgung aller Zellen mit den Stoffen gebunden, die zu ihrem Aufbau nötig sind oder die in ihnen zum Zwecke der Energiegewinnung umgesetzt werden; er hängt also davon ab, daß alle diese für die Zelle notwendigen Stoffe auch in sie hineingelangen können, und er hat zweitens zur Voraussetzung, daß die End- und Zwischenprodukte des Stoffwechsels, die die Zelle nicht weiter verwerten kann, aus ihr entfernt werden: *durch die Zellwand muß dauernd ein Stoffaustausch stattfinden.* Für den Gesamtorganismus zeigt sich dieser Stoffaustausch sinnfällig in dem Neben- und Nacheinander der Aufnahme der Nahrung und der Ausscheidung nicht weiter verwertbarer Stoffe in Harn und Kot. Ein ähnlicher Stoffaustausch muß natürlich auch in der Zelle selber als der letzten morphologischen Einheit der Organe und der letzten funktionellen Einheit des Stoffwechsels stattfinden.

Der Stoffaustausch der einzelnen Zelle weist einige Besonderheiten auf. Er darf sich nicht wahllos auf alle vorhandenen Stoffe erstrecken, sondern die Zelle muß aus den ihr angebotenen Stoffen die auswählen können, die sie gebraucht, und sie muß bei der Stoffabgabe diejenigen festhalten können, die für ihren Aufbau und für ihre Leistung notwendig sind.

Für das Verständnis des biologischen Stoffaustausches ist die Kenntnis der Vorgänge der einfachen **Diffusion** und **Osmose** Voraussetzung.

Füllt man in einem geschlossenen Zylinder, der durch eine Scheidewand in zwei Hälften getrennt ist, die beiden Hälften mit zwei Gasen, die chemisch nicht miteinander reagieren. und entfernt dann die Scheidewand, so kommt es allmählich zu einer völligen Durchmischung der beiden Gase, so daß die Zusammensetzung des Gasgemisches überall im Gasraum die gleiche ist. *Die Moleküle haben sich durch Diffusion in dem ihnen zur Verfügung stehenden Raum ganz gleichmäßig verteilt.*

Eine Diffusion läßt sich auch bei gelösten Stoffen beobachten. Wenn man in einem Zylinder Wasser vorsichtig mit einer Kupfersulfatlösung unterschichtet, so kommt es auch hier langsam zu einer gleichmäßigen Verteilung der Kupfersulfatmoleküle in der gesamten vorhandenen Wassermenge: durch Diffusion vom Orte höherer zu dem niederer Konzentration haben sich die Kupfersulfatmoleküle mit denen des Wassers, die Wassermoleküle mit denen des Kupfersulfats vermischt. Die Ursache der Diffusion ist die mehr oder weniger starke Bewegung der Moleküle, die auf ihrem Wärmeinhalt beruht.

Wenn also durch freie Diffusion auch eine Stoffbewegung und -verteilung stattfinden kann, so kann dies doch höchstens erklären, daß Stoffe sich im Innern der Zelle oder einer Flüssigkeit (Blut, Lymphe, Liquor) verteilen, die Besonderheit des Organismus liegt aber gerade in seinem Aufbau aus Zellen, also aus in sich geschlossenen kleinen Baueinheiten, die man sehr grob vergleichen kann mit Hohlräumen, die von Flüssigkeit ausgefüllt und von einer Membran umgeben sind. Wenn sich eine solche Membran, die *Plasmahaut,* auch histologisch bei tierischen Zellen nicht nachweisen läßt, so muß doch aus dem physiologischen Verhalten auf ihr Vorhandensein geschlossen werden.

Die Abgrenzung der Zellen von ihrer Umgebung durch Membranen ist an sich kein Hindernis für einen Stoffaustausch durch Diffusion. Auch das zeigt ein Modellversuch. Verschließt man einen beiderseits offenen Glaszylinder auf der einen Seite mit einer Membran aus Pergament, Cellophan oder dgl., füllt ihn mit Kupfersulfatlösung und hängt ihn in ein mit Wasser gefülltes Gefäß, so sieht man, wie allmählich Kupfersulfat durch die Scheidewand in das umgebende Wasser hineindiffundiert, und man beobachtet gleichzeitig an der Volumvergrößerung, wie Wasser durch die Membran in die Kupfersulfatlösung wandert. *Diese Wanderung von Wasser durch eine Membran bezeichnet man als Osmose.* Durch Osmose des Wassers und durch Diffusion des Kupfersulfats kommt es auch in diesem Versuch bei genügend langer Dauer zu einer völligen Durchmischung von Wasser und Kupfersulfat. Verschließt man den Glaszylinder auf der noch offenen Seite mit einem Kork, durch den ein dünnes Glasrohr in den Zylinder hineinragt, so steigt zunächst die Flüssigkeit in dem Rohr an und dann geht ihr Spiegel langsam auf den ursprünglichen Stand zurück. Zuerst erfolgt also durch einen Einstrom von Wasser, durch *Endosmose*, eine Verdünnung des Kupfersulfats, dann diffundiert Kupfersulfat aus der Zelle nach außen und eine Wasserbewegung in umgekehrter Richtung, eine *Exosmose*, schließt sich an, bis sich endlich die Zusammensetzung der Außen- derjenigen der Innenflüssigkeit völlig angeglichen hat.

Der Anstieg der Flüssigkeit in dem Rohr bei der Endosmose zeigt an, daß der Inhalt des Gefäßes unter einem bestimmten Druck stehen muß. Da dieser durch die Osmose des Wassers in den Zylinder zustande kommt, wird er als *osmotischer Druck* bezeichnet. Er ist ein Ausdruck für die Kraft, mit der das Wasser in den Zylinder hineinwandert; er kann gemessen werden durch den hydrostatischen Druck der Flüssigkeitssäule in dem Steigrohr, der ihm entgegengerichtet ist. Die endosmotische Wasserbewegung erfolgt also entgegen der Schwerkraft und dauert so lange an, bis der hydrostatische Druck dem osmotischen Druck das Gleichgewicht hält. Füllt man nacheinander Kupfersulfatlösungen steigender Konzentration in den Glaszylinder, so ist die Steighöhe um so größer je höher die Konzentration des Kupfersulfats. Da aber die gewählte Membran *vollständig permeabel ist*, d. h. sowohl Wasser als auch gelöste Stoffe durchtreten läßt, so ist die Ähnlichkeit mit der lebenden Zelle nur sehr entfernt, und es ist weiterhin nicht möglich, exakte Beziehungen zwischen osmotischem Druck und Salzkonzentration zu ermitteln.

Es gibt aber Membranen, die sich anders verhalten; sie sind zwar für Wasser vollständig durchlässig, nicht aber für gelöste Stoffe oder doch nicht für alle gelösten Stoffe. *Solche Membranen bezeichnet man als semipermeabel.* Die Eigenschaft der Semipermeabilität ist auch der Plasmahaut der Zelle eigen.

Semipermeable Membranen z. B. aus Kollodium setzen uns instand, den osmotischen Druck von Lösungen zu messen. Gewöhnlich benutzt man sog. „Niederschlagsmembranen". Ein Kupfersulfattropfen, den man in eine Ferrocyankaliumlösung hineinfallen läßt, überzieht sich mit einer dünnen Haut von Ferrocyankupfer ($2\ CuSO_4 + K_4[Fe(CN)_6] = Cu_2[Fe(CN)_6] + 2\ K_2SO_4$). Läßt man eine solche Membran, um ihr Halt zu verleihen, in der porösen Wandung einer oben offenen Tonzelle entstehen, indem man sie mit Kupfersulfatlösung gefüllt in eine Ferrocyankaliumlösung hineinstellt, und verschließt dann den Tonzylinder mit einem Manometer, so erhält man ein *Osmometer* (s. Abb. 7).

Die Ferrocyankupfermembran ist nur für Wasser nicht aber für die beiden Stoffe, aus denen sie entstanden ist und auch nicht für viele andere Stoffe permeabel. Sorgt man dafür, daß das Volumen der Manometercapillare gegenüber dem Gesamtvolumen zu vernachlässigen ist, so ist der gemessene hydrostatische Druck gleich dem osmotischen Druck, und es ergibt sich, *daß der osmotische Druck verschieden konzentrierter Lösungen des gleichen Stoffes der Stoffkonzentration direkt und linear proportional ist.* Für Rohrzuckerlösungen verschiedener Stärke wurden z. B. die in der Tabelle 10 angeführten osmotischen Drucke erhalten; die Quotienten aus Druck und Konzentration sind praktisch konstant.

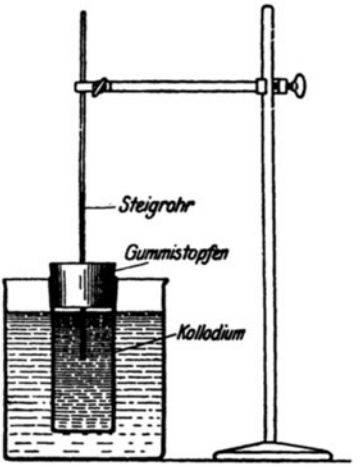


Abb 7. Einfaches Osmometer.

Tabelle 10. Osmotischer Druck von Rohrzuckerlösungen verschiedener Konzentration.

Konzentration c in %	Osmotischer Druck p in mm Hg	p/c
1	53,6	53,6
2	101,6	50,8
4	208,2	52,1
6	307,5	51,3

Ein zweiter Faktor, der den osmotischen Druck beeinflußt, ist die Temperatur. Der Zusammenhang von osmotischem Druck (p), Konzentration (c) und Temperatur (t) läßt sich für Rohrzuckerlösungen durch die folgende Formel ausdrücken:

$$p = c \cdot 0{,}652(1 + \alpha \cdot t), \tag{1}$$

wobei α ein Temperaturkoeffizient ist. Dieser Ausdruck hat sehr große Ähnlichkeit mit der Formel der *Gasgesetze.*

Nach Boyle-Mariotte ist bei gleichbleibender Temperatur das Produkt aus Druck und Volumen eines jeden Gases konstant:

$$p_1 \cdot v_1 = p_2 \cdot v_2 = \cdots \text{const}. \tag{2}$$

Nach Gay-Lussac nimmt, wenn man von den Normalbedingungen ausgeht (Temperatur $t_0 = 0°$, Volumen bei $0° = v_0$, Druck bei $0° = p_0 = 1$ Atm.), durch Temperaturerhöhung um 1° bei konstant gehaltenem Druck das Volumen und bei konstant gehaltenem Volumen der Druck jeweils um den gleichen Betrag α zu:

$$v = v_0 + \alpha \cdot v_0 \cdot t = v_0 (1 + \alpha \cdot t), \tag{3}$$

$$p = p_0 + \alpha \cdot p_0 \cdot t = p_0 (1 + \alpha \cdot t). \tag{4}$$

Wenn sich bei Erhöhung der Temperatur sowohl das Volumen als auch der Druck ändern, so läßt sich die Zustandsänderung errechnen, wenn man annimmt, daß sich zunächst bei gleichbleibendem Druck nur das Volumen ändert. Nach (3) gilt also $v_t = v_0(1 + \alpha t)$. Nach (2) muß aber dann $p_0 \cdot v_t = p \cdot v$ sein. Setzt man den Wert für v_t in diese Gleichung ein, so ergibt sich

$$p \cdot v = p_0 \cdot v_0 (1 + \alpha \cdot t). \tag{5}$$

α hat den Wert von 1/273, so daß wir statt (5) schreiben können:

$$p \cdot v = p_0 \cdot v_0 \cdot \left(\frac{273 + t}{273}\right). \tag{6}$$

Setzt man $t = -273$, so wird $p \cdot v = 0$. Diese Temperatur wird als *absoluter Nullpunkt* bezeichnet. Alle vom absoluten Nullpunkt gemessenen Temperaturen werden durch T ausgedrückt. (6) läßt sich also umformen zu:

$$p \cdot v = \frac{p_0 \cdot v_0}{273} \cdot T = R \cdot T. \tag{7}$$

R wird als *Gaskonstante* bezeichnet. Sie gibt an, um wieviel sich der Energieinhalt eines Gases durch Temperaturerhöhung um 1° ändert. v_0, das Volumen, das ein Mol eines Gases bei einer Temperatur von 0° ($T = 273$) und einem Druck von 1 Atm. (p_0) einnimmt, beträgt 22,4 Liter. Setzt man die Werte von v_0 und p_0 in (7) ein, so erhält man für die *Gaskonstante R den Zahlenwert von* **0,0821.**

R läßt sich aber auch aus den Osmoseversuchen berechnen. Setzt man in der Gleichung (1) $t = 0$ und $c = 1$, so wird $p = 0{,}652$. Das Molekulargewicht des Rohrzuckers ist 342. Ein Grammolekül Rohrzucker ist also in 34,2 Liter einer 1%igen Lösung enthalten, v_0 ist also 34,2 und aus Gleichung (7) ergibt sich

$$R = \frac{p_0 \cdot v_0}{273} = \frac{0{,}652 \cdot 34{,}2}{273} = 0{,}0817. \qquad (8)$$

Demnach ist der osmotische Druck einer in Lösung befindlichen Substanz gleich dem Druck, den die gleiche Substanz bei gleicher Molekularbeschaffenheit als Gas oder Dampf im gleichen Raum und bei gleicher Temperatur haben würde (Theorie der Lösungen).

Nach dem Satz von AVOGADRO enthalten gleiche Volumina verschiedener Gase unter sonst gleichen Bedingungen, also auch bei dem gleichen Druck, die gleiche Anzahl von Molekülen. Löst man 1 Grammolekül verschiedener Stoffe in je einem Liter Wasser auf, stellt also *molare Lösungen* her, so sollten diese Lösungen auf Grund des AVOGADROschen Satzes auch alle den gleichen osmotischen Druck haben, also *isosmotisch* sein. Der osmotische Druck einer solchen *molaren Lösung* müßte 22,4 Atm. betragen, da bei dem Druck einer Atm. ein Mol einer jeden Substanz in Gas- oder Dampfform einen Raum von 22,4 Liter einnimmt und nach Gl. (2) $p \cdot v = \text{const}$ sein muß.

Die Forderung, daß der osmotische Druck äquimolekularer Lösungen verschiedener Stoffe gleich ist, trifft aber nur für Anelektrolyte zu, also für Stoffe, die in ihren Lösungen nicht in Ionen dissoziiert sind. Prüft man sie aber an Lösungen von Elektrolyten, so ergibt sich ausnahmslos ein höherer osmotischer Druck als der molekularen Konzentration der Lösungen entspricht. Die Ursache dafür ist die elektrolytische Dissoziation. Es zeigt sich, daß für die Höhe des osmotischen Druckes nicht die Art, sondern nur die Zahl der in einer Lösung befindlichen Teilchen entscheidend ist. Da in hinreichend verdünnter Lösung Elektrolyte praktisch vollständig in ihre Ionen zerfallen sind, muß sich der osmotische Druck solcher Lösungen errechnen lassen, wenn man den nach der molekularen Konzentration zu erwartenden Druck mit der Zahl der bei völliger Dissoziation entstehenden Ionen multipliziert. Eine verdünnte NaCl-Lösung hat also das Doppelte, eine Na_2SO_4-Lösung das Dreifache des osmotischen Druckes, der sich aus der molekularen Konzentration ergibt. Bei konzentrierteren Lösungen liegen die osmotischen Drucke zwischen denen für vollständige und für völlig fehlende Dissoziation.

Tabelle 11. Osmotischer Druck hochkonzentrierter Rohrzuckerlösungen.

g Rohrzucker/Liter	Osmotischer Druck in Atm.	
	beobachtet	berechnet
120,7	9,5	8,4
240,0	21,3	16,7
360,0	32,0	25,1
420,0	43,0	29,2

Jedoch gelten die gesetzmäßigen Beziehungen zwischen Konzentration und osmotischem Druck nicht unbegrenzt. Bei Lösungen von sehr hoher molekularer Konzentration oder bei Lösungen aus Stoffen von sehr hohem Molekulargewicht ist der tatsächliche osmotische Druck meist erheblich höher als der aus ihrer Konzentration errechnete. Die Tabelle 11 zeigt das für Rohrzuckerlösungen höherer Konzentration.

Der Grund für die Abweichungen liegt darin, daß bei höherer Konzentration der Lösungen die gelöste Substanz selber einen erheblichen Teil des Volumens einnimmt, so daß der verfügbare Lösungsraum kleiner wird. Ferner besteht die Möglichkeit der Wasserbindung an die gelösten Stoffe im Sinne einer *Hydratbildung*, so daß das Wasser zum Teil nicht mehr als Lösungsmittel zur Verfügung steht. Schließlich ist daran zu denken, daß auch die Gase bei höheren Drucken nicht mehr den oben angeführten Gleichungen genügen. Die Abweichungen von den einfachen (idealen) Gasgleichungen beruhen außer auf der Raumbeanspruchung durch die Gasmoleküle auch darauf, daß bei der durch den hohen Druck erzwungenen gegenseitigen Annäherung der Moleküle zwischen ihnen Anziehungskräfte auftreten, die man als VAN DER WAALS*sche Kräfte* bezeichnet. Auf die Bedeutung, die sie für den Aufbau hochpolymerer Stoffe haben könnten, ist schon hingewiesen worden (s. S. 26).

Bestimmung des osmotischen Druckes. Die schon beschriebene direkte osmometrische Methode der Druckbestimmung ist für die meisten biologischen und auch für viele andere Zwecke ungeeignet. Man wendet gewöhnlich indirekte Methoden an. Diese beruhen alle darauf, daß man die gelöste Substanz von ihrem Lösungsmittel zu trennen versucht. Ein gelöster Stoff hält das Lösungsmittel um so fester, je konzentrierter seine Lösung ist; es muß daher der Dampfdruck einer Lösung um so niedriger sein, je höher ihre Konzentration und je höher ihr osmotischer Druck ist. Die Entfernung des Lösungsmittels aus einer Lösung kann durch Verdampfen oder durch Ausfrieren geschehen. Dann müssen wegen der Erniedrigung des Dampfdruckes alle Lösungen einen höheren Siedepunkt und einen niederen Gefrierpunkt haben als die reinen Lösungsmittel. Die Differenzen sind um so größer je höher der osmotische Druck der Lösungen.

Die Gefrierpunktserniedrigung (Δ) einer molaren wässerigen Lösung ($p = 22{,}4$ Atm.) beträgt 1,85° *(molare Gefrierpunktserniedrigung)*, der Gefrierpunkt einer molaren Lösung liegt also um 1,85° tiefer als der Gefrierpunkt des reinen Lösungsmittels. Die *molare Siedepunktserhöhung* beträgt 0,52°.

Für biologisches Material ist wegen der irreversiblen Veränderung besonders der Eiweißkörper beim Erwärmen nur die Methode der Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung durchführbar (BECKMANN-Apparat). Jedoch läßt auch sie sich nur auf Flüssigkeiten (Blut, Lymphe, Sekrete und Exkrete) anwenden, da sich der Gefrierpunkt von Zellen und Organen nicht exakt bestimmen läßt. Die beste biologische Methode ist die Beobachtung des Verhaltens lebender Zellen in Salzlösungen verschiedener Konzentration und die Bestimmung des osmotischen Druckes derjenigen Lösung, in der die Zellen sich nicht verändern. Voraussetzung für dieses Verfahren ist allerdings, daß sich die Zellmembranen gegenüber den Salzlösungen als ideale semipermeable Membranen verhalten, also nur Wasser, nicht aber gelöste Stoffe durchtreten lassen. *Lösungen, die den gleichen osmotischen Druck haben wie die Zellen, nennt man isotonisch, Lösungen mit höherem Druck hypertonisch und solche mit niederem Druck hypotonisch.* Bringt man Zellen in Lösungen, die nicht mit ihnen isotonisch sind, so muß es zu einem Ausgleich der Differenz der osmotischen Drucke zwischen Zelle und Außenflüssigkeit kommen. Das läßt sich besonders deutlich an Pflanzenzellen beobachten. Ihre Cellulosemembran umgibt das Protoplasma, das mit der Plasmahaut an sie angrenzt. Nur durch diese Plasmahaut vollzieht sich der Druckausgleich, die Cellulosemembran selber ist osmotisch unwirksam. An eine hypertonische Lösung

gibt der Protoplast Wasser ab, aus einer hypotonischen Lösung nimmt er Wasser auf, die Zelle verhält sich also wie ein Osmometer. Durch Abgabe von Wasser an hypertonische Lösungen nimmt das Zellvolumen ab und das Protoplasma zieht sich von der Cellulosemembran zurück. Diese Erscheinung wird als *Plasmolyse* bezeichnet. Prüft man Lösungen von verschiedener Salzkonzentration auf ihre plasmolytischen Eigenschaften, so müßte diejenige Lösung, die gerade keine Plasmolyse mehr bewirkt, mit dem Zellinhalt isotonisch sein; das trifft aber oft nicht zu, weil der Protoplast sich schlecht von der Zellulosemembran ablöst.

Von den tierischen Zellen eignen sich zum Nachweis der osmotischen Erscheinungen am besten die *roten Blutkörperchen.* Sie verhalten sich innerhalb eines bestimmten Konzentrationsbereiches ebenfalls wie Osmometer: aus hypotonischer Lösung nehmen sie unter Volumvermehrung Wasser auf, an hypertonische Lösung geben sie unter Volumverminderung Wasser ab, in isotonischer Lösung bleibt ihr Volumen unverändert. Diese Volumänderungen lassen sich nur bei stärkerer Schrumpfung *(Stechapfelform der Erythrocyten)* direkt beobachten, sie sind aber ohne weiteres nachweisbar, wenn man Blut in einer kleinen Pipette zentrifugiert und die Höhe der Erythrocytensäule abliest *(Hämatokritwert).* Setzt man die Salzkonzentration immer weiter herab, so ist die Zellvergrößerung so erheblich, daß die Membran dem wachsenden hydrostatischen Druck im Inneren nicht mehr gewachsen ist, sie reißt ein und der Blutfarbstoff tritt aus der Zelle aus: es kommt zur *Hämolyse.* Die Hämolyse ist um so vollständiger, je verdünnter die Lösungen, am raschesten gelingt sie deshalb mit destilliertem Wasser. Auch für dieses Verhalten ist wieder Voraussetzung, daß die gelösten Stoffe nicht in die Zelle eindringen. Die Blutkörperchenmembran ist z. B. für Harnstoff vollständig permeabel, der Harnstoff verteilt sich also ganz gleichmäßig zwischen Zelle und Lösung, und die Erythrocyten verhalten sich genau so, als ob sie sich in destilliertem Wasser befänden, d. h. sie hämolysieren. Auch viele andere organische Stoffe wie Alkohole, Ketone, Aldehyde, Ester, schwache Säuren und Basen, Zucker und Aminosäuren permeieren durch pflanzliche und durch tierische Membranen; von anorganischen Stoffen treten besonders leicht die nicht oder nur wenig dissoziierten Substanzen hindurch. Jedoch bestehen im Verhalten der verschiedenen Zellarten gegenüber all diesen Stoffen sehr erhebliche Unterschiede.

Die Blutkörperchen der Säugetiere und des Menschen sind mit einer 0,9- bis 1,0%igen Kochsalzlösung isotonisch („physiologische Kochsalzlösung"). Die hämolytischen Grenzkonzentrationen liegen wesentlich niedriger, für menschliche Blutkörperchen z. B. bei etwa 0,45% NaCl.

Die Gefrierpunktserniedrigung des Gesamtblutes beim Menschen und den Säugetieren entspricht einem osmotischen Druck von etwa 7 bis 8 Atm., und Δ beträgt 0,56—0,58°. Für einige andere Gewebe wurden ähnliche Werte beobachtet, so daß man annehmen kann, daß der osmotische Druck überall im Organismus etwa von dieser Größenordnung ist. Für die höher organisierten Lebewesen ist charakteristisch, daß ihr osmotischer Druck nahezu unabhängig ist von den verschiedensten Einflüssen. Es muß also angesichts des dauernden Entstehens und Verschwindens von osmotisch wirksamen Teilchen im Stoffwechsel und bei der gleichzeitig stattfindenden umfangreichen Wasserbewegung zwischen den verschiedensten Organen für eine ausgezeichnete *Osmoregulation* gesorgt sein. Ihr dienen die verschiedensten Ausscheidungsorgane. Eine ihrer wesentlichen Voraussetzungen ist die Tatsache, daß fast alle organischen Stoffe, aus

denen der Körper aufgebaut ist oder die als Vorratsstoffe in den Depots abgelagert werden, hochmolekulare, osmotisch wenig wirksame Stoffe sind. Gewiß zeigt z. B. das Blut der Pfortader während der Resorption von Nahrungsstoffen aus dem Darm eine geringe Erniedrigung seines normalen Gefrierpunktes, aber die Leber fängt die niedermolekularen, osmotisch wirksamen Stoffe größtenteils ab und wandelt sie in osmotisch unwirksamere hochmolekulare Körper um (z. B. Traubenzucker in Glykogen, Aminosäuren in Eiweiß). Ferner hat auch im allgemeinen das venöse Blut wegen seines höheren Kohlensäuregehaltes einen — aber auch nur unwesentlich — niedrigeren Gefrierpunkt als das arterielle. Diese Differenz wird durch CO_2-Abgabe in der Lunge rasch ausgeglichen.

Durch den bisher geschilderten normalen Ablauf der Diffusion und Osmose kann der Stoffaustausch der Zelle nur sehr unvollkommen erklärt werden. So ist es z. B. unverständlich, weshalb die ionale Zusammensetzung des Blutplasmas in ganz charakteristischer Weise von derjenigen der Blutzellen (s. S. 391) und der Gewebszellen abweicht. Diese und andere Eigentümlichkeiten sind verständlich und teilweise auch erklärbar durch den eigenartigen Aufbau und die besonderen Eigenschaften der Zellmembranen; es wird daher an späterer Stelle noch verschiedentlich auf Fragen der Zellpermeabilität zurückzukommen sein.

B. Elektrolytische Dissoziation.

Bereits im vorigen Abschnitt ist für die Erklärung des abnorm hohen osmotischen Druckes von Elektrolytlösungen ihre Dissoziation in elektrisch geladene Teilchen, die Ionen, als bekannt vorausgesetzt worden. Hier sollen einige grundsätzliche Punkte kurz gestreift und einige wenige Gesetzmäßigkeiten der elektrolytischen Dissoziation erörtert werden.

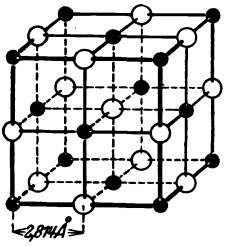


Abb. 8. Ionengitter des Kochsalzkrystalls.
• Na-Ionen, o Cl-Ionen.

Aus dem Zerfall in Ionen ergibt sich, daß die Moleküle eines Stoffes, der aus Atomen verschiedenartiger Elemente entstanden ist, keinen homogenen Bau haben können. Durchleuchtet man einen krystallisierten Stoff mit Röntgenstrahlen, so erfahren die Strahlen entsprechend der Anordnung der kleinsten Strukturelemente des Stoffes bestimmte Ablenkungen, und man erhält ein Röntgenspektogramm (s. S. 27). Röntgenspektrogramme liefern demnach auch die krystallisierenden Elektrolyte. Es ist schon beschrieben worden, daß sich aus der Lage der Interferenzen Modelle für den strukturellen Aufbau der betreffenden Stoffe herleiten lassen. Die bei den Elektrolyten erhaltenen Interferenzen lassen sich nur dann deuten, wenn die Massenpunkte des „*Krystallgitters*" nicht von den Molekülen, sondern von den Ionen besetzt sind, wie das z. B. für das Gitter des Kochsalzes aus der Abb. 8 hervorgeht. Der Zusammenhalt der Ionen und auch anderer elektrisch indifferenter Bauelemente eines solchen Gitters ist durch besondere Kohäsionskräfte bedingt, die man als *Gitterenergie* bezeichnet.

Wird ein solcher Stoff in eine Flüssigkeit gebracht, in der er sich zu lösen vermag, so wird die Gitterenergie durch die Energie der Wärmebewegung der Moleküle des Lösungsmittels überwunden, die Gitterstruktur wird zerstört und der Stoff geht in Lösung. Die Lösung eines Elektrolyten enthält danach gar keine undissoziierten Moleküle, sondern nur Ionen.

Diese Feststellung, die aus dem Aufbau der Materie folgt, steht im Widerspruch zu den Vorstellungen der klassischen Theorie der elektrolytischen Dissoziation.

Der Begriff „Ion" leitet sich davon her, daß ein solches Teilchen wegen seiner elektrischen Ladung im elektrischen Felde wandert, und zwar wandern die positiv geladenen Ionen (Metallionen, H-Ion) zum negativen Pol, der Kathode, und heißen deshalb *Kationen*, die negativ geladenen Ionen (Säureionen, OH-Ion) zum positiven Pol, der Anode; sie werden als *Anionen* bezeichnet. Wenn eine Lösung den elektrischen Strom leitet, so beruht das letzten Endes auf einem Transport der kleinsten Elementarteilchen der Elektrizität, der negativ geladenen *Elektronen*. Da Ionen dadurch entstehen, daß die elektrisch neutralen Atome leicht Elektronen entweder aufnehmen oder abgeben, so kann man in ihnen die Voraussetzung für die *elektrische Leitfähigkeit* sehen. Die Leitfähigkeit muß dann um so größer sein, je größer die Anzahl der Ionen in einer Lösung ist.

Die Leitfähigkeit (λ) ist definiert als der reziproke Wert des Widerstandes (W) einer Flüssigkeit zwischen zwei Elektroden, die 1 cm voneinander entfernt sind und eine Fläche von 1 qcm haben, also Platz für 1 ccm Flüssigkeit zwischen sich lassen:

$$\lambda = \frac{1}{W}. \tag{9}$$

λ wird auch als *spezifische Leitfähigkeit* bezeichnet. Von größerer Bedeutung ist die *molare Leitfähigkeit* Λ_v, eine rein rechnerische Größe, die man erhält, wenn man die spezifische Leitfähigkeit λ durch die molare Konzentration c der zwischen den Elektroden befindlichen Flüssigkeit dividiert:

$$\Lambda_v = \frac{\lambda}{c}. \tag{10}$$

Für verschiedene Konzentrationen von KCl ergeben sich z. B. die nebenstehenden Werte für Λ_v.

Tabelle 12. Molare Leitfähigkeit von KCl-Lösungen.

1 Mol KCl in x Liter	Λ_v
1	98,2
10	111,9
100	122,5
1000	127,6
10000	129,5
∞	130,1

Λ_v wird also mit zunehmender Verdünnung immer größer und nähert sich einem Endwert, d. h. aber, daß ein und dieselbe Elektrolytmenge den Strom um so besser leitet, je größer das Volumen ist, in dem sie sich verteilen kann. Man hat dies Verhalten durch die Annahme erklärt, daß mit zunehmender Verdünnung die Dissoziation eines Elektrolyten in seine Ionen immer größer und schließlich bei unendlicher Verdünnung praktisch vollständig wird, daß aber bei höher konzentrierten Lösungen ein bestimmter Anteil des Stoffes in Form von undissoziierten Molekülen vorliegt. Der allgemeinen Gültigkeit dieser Annahme widerspricht jedoch die Tatsache, daß bei den krystallisierenden Elektrolyten die Ionen im Krystall schon vorgebildet sind, also bei seiner Auflösung in Wasser auch frei werden müßten.

An sich läßt sich aus dem Ergebnis der Leitfähigkeitsmessung der jeweilige scheinbare Dissoziationsgrad eines Elektrolyten berechnen. Bestimmt man aber für einen starken Elektrolyten den Dissoziationsgrad für die gleiche Verdünnung auch noch auf anderen Wegen (z. B. durch Messung des Gefrierpunktes oder des osmotischen Druckes), so errechnen sich für jedes Meßverfahren andere Dissoziationsgrade. Die aus den — gleichviel nach welchem Verfahren gewonnenen — Dissoziationsgraden berechneten Dissoziationskonstanten sind für die verschiedenen Elektrolyt-

verdünnungen ganz verschieden. Die von der Theorie des Massenwirkungsgesetzes geforderte Unabhängigkeit dieser Konstanten von der Verdünnung (s. weiter unten) trifft also nicht zu.

Diese Abweichung und die Abhängigkeit des Dissoziationsgrades von den zu seiner Ermittlung angewandten Verfahren beruhen darauf, daß die starken Elektrolyte in ihren Lösungen zwar vollständig dissoziiert sind, daß aber zwischen den Ionen einer Lösung, wenn ihre Konzentration eine gewisse Höhe erreicht, bestimmte auf ihrer elektrischen Ladung beruhende Kraftwirkungen auftreten, die die freie Beweglichkeit der Ionen einschränken. Diese Kräfte wirken sich aber in verschiedenem Maße auf den osmotischen Druck, die Gefrierpunktserniedrigung, die Leitfähigkeit usw. aus. Dadurch erklären sich die verschiedenen scheinbaren Dissoziationsgrade, welche die verschiedenen Methoden für gleich konzentrierte Lösungen liefern. Solche Kräfte bestehen zwischen den freien, elektrisch neutralen Molekülen nicht, daher ist es verständlich, daß die Lösungen schwacher, d. h. wirklich nur zu einem geringen Bruchteil elektrisch dissoziierter Elektrolyte, die wegen dieser schwachen Dissoziation nur geringe Ionenkonzentrationen haben, den Forderungen des Massenwirkungsgesetzes genügen, während man bei den starken, d. h. vollständig dissoziierten Elektrolyten die erwähnten Abweichungen von der Theorie findet. Diese Abweichungen beruhen also nicht auf einer unvollständigen Dissoziation starker Elektrolyte, sondern auf der Wechselwirkung zwischen ihren Ionen, die zu einer scheinbaren Verringerung ihrer Konzentration führt. Was bei den üblichen Verfahren der Bestimmung ionaler Konzentrationen ermittelt wird, ist also nicht die wahre, sondern die scheinbare Konzentration. Man spricht daher auch besser von der *Aktivität der Ionen* und hat, um die Messungsergebnisse mit der Theorie in Einklang zu bringen, bestimmte *Aktivitätskoeffizienten* eingeführt. Durch Multiplikation der wirklich vorliegenden Konzentrationen mit diesen Koeffizienten erhält man die allein wichtigen *wirksamen* Konzentrationen. Doch ist der Einfachheit halber in allen folgenden Ableitungen trotz des dadurch bedingten Fehlers immer mit Ionenkonzentrationen und nicht mit -aktivitäten gerechnet worden. Für das prinzipielle Verständnis ist dieser Fehler ohne Belang.

a) Das Massenwirkungsgesetz.

Wenn demnach die Ursache dafür verschieden ist, daß in Lösungen von starken und schwachen Elektrolyten nicht die Gesamtzahl der Moleküle in Form von Ionen vorkommt, so ist doch in beiden Fällen die Anzahl der wirksamen Ionen jeweils vom Grade der Verdünnung abhängig. Für schwache Elektrolyte besteht zwischen der Zahl der Ionen und der Zahl der (wirklich oder scheinbar) nicht dissoziierten Moleküle ein gesetzmäßiger Zusammenhang, der in dem *Massenwirkungsgesetz* seinen Ausdruck findet.

Das Massenwirkungsgesetz besagt, daß das Ausmaß des Umsatzes bei einer Reaktion verschiedener Stoffe miteinander nicht allein von ihren chemischen Eigenschaften, sondern auch von ihrer Konzentration abhängig ist (Guldberg und Waage).

Bei den Elektrolytlösungen deutet die Veränderlichkeit des Dissoziationsgrades auf den Einfluß der Konzentration hin; ganz besonders kommt dieser Einfluß zum Ausdruck bei den *reversiblen Reaktionen* der Anelektrolyte. Aus Alkohol und Säure bildet sich unter Abspaltung von Wasser ein Ester und umgekehrt zerfällt ein Ester in Gegenwart von

Wasser in Alkohol und Säure. Für Äthylalkohol, Essigsäure, Äthylacetat und Wasser gilt also die Beziehung

$$C_2H_5OH + CH_3COOH \rightleftharpoons C_2H_5O \cdot OCCH_3 + H_2O. \quad (11)$$

Die Geschwindigkeit für den Vorgang der Esterbildung, also für den Verlauf der Reaktion von links nach rechts, kann ausgedrückt werden durch die Gleichung:

$$v_1 = k_1 \cdot [\text{Alkohol}] \cdot [\text{Säure}], \quad (12)$$

der umgekehrte Verlauf von rechts nach links, die Esterspaltung, durch:

$$v_2 = k_2 \cdot [\text{Ester}] \cdot [\text{Wasser}]. \quad (13)$$

Die Gleichungen deuten an, daß die Geschwindigkeiten der beiden Reaktionen proportional dem Produkt der molaren Konzentrationen — die eckigen Klammern [ ] in (12) und (13) und in allen folgenden Gleichungen bezeichnen molekulare Konzentrationen — der beiden miteinander reagierenden Stoffe sind. Die Konstanten k_1 und k_2 hängen ab von der Natur der miteinander reagierenden Stoffe und von der Häufigkeit mit der sie durch die Molekularbewegung zusammentreffen. Wenn im Verlaufe der Reaktion die Konzentration der miteinander reagierenden Stoffe kleiner wird, müssen die Geschwindigkeiten v_1 und v_2 auch kleiner werden, da die Konstanten k_1 und k_2 ihren Wert behalten. Das System strebt nach (11) von beiden Seiten einem Gleichgewichtszustand zu, in dem im gleichen Zeitraum die gleiche Anzahl von Estermolekülen aus Alkohol und Säure entsteht und durch Zerfall in Alkohol und Säure verschwindet. In diesem Zustand muß also v_1 gleich v_2 werden. Ein solches Gleichgewicht, das nur durch fortdauernde aber entgegengerichtete Vorgänge der Spaltung und der Synthese aufrechterhalten wird, ohne daß irgendwelche Einwirkungen von außen stattfinden, wird als *stationärer Zustand* bezeichnet. Auch im Organismus bestehen im Zustand der Ruhe Gleichgewichte zwischen den verschiedenen Teilnehmern an den biologisch wichtigen chemischen Reaktionen, aber dieser Zustand kann nur durch Zufuhr von Energie aufrechterhalten werden, es handelt sich also bei diesen Gleichgewichtslagen im ruhenden Organismus nicht um stationäre Zustände, sondern um *dynamische Gleichgewichte*. Trotz dieser abweichenden Voraussetzungen sind aber auch für sehr viele Teilvorgänge bei chemischen Reaktionen im belebten Organismus die Formulierungen des Massenwirkungsgesetzes gültig.

Wenn das oben besprochene System der Esterbildung und -spaltung den Gleichgewichtszustand erreicht hat, wird also, da v_1 gleich v_2 geworden ist, auch

$$k_1 \cdot [\text{Alkohol}] \cdot [\text{Säure}] = k_2 \cdot [\text{Ester}] \cdot [\text{Wasser}] \quad (14)$$

oder

$$\frac{k_2}{k_1} = K = \frac{[\text{Alkohol}] \cdot [\text{Säure}]}{[\text{Ester}] \cdot [\text{Wasser}]}. \quad (15)$$

Die Konstante K, die in Abhängigkeit von den Reaktionsgeschwindigkeiten steht, wird als die *Gleichgewichtskonstante* des Systems bezeichnet; sie hat für jede dem Massenwirkungsgesetz unterliegende Reaktion eine charakteristische, aber von der Temperatur abhängige Größe *(Reaktionsisotherme)*.

Auch auf Elektrolytlösungen läßt sich das Massenwirkungsgesetz anwenden. Allerdings verlaufen die Reaktionen der Elektrolyte als Ionenreaktionen mit unendlich großer Geschwindigkeit und sind zudem meist nicht

reversibel. Wenn wir annehmen, daß eine Molekülart AK in die beiden Ionen A^- und K^+ zerfällt, so gilt

$$k = \frac{[A^-] \cdot [K^+]}{[AK]}. \tag{16}$$

k bezeichnet man hier als die *Dissoziationskonstante*. Ihre Größe macht die Einteilung in starke und schwache Elektrolyte möglich. Bei starken Elektrolyten nähert sich k dem Werte ∞. Ihr zahlenmäßiger Wert ist für Lösungen von schwachen Elektrolyten über ein relativ weites Konzentrationsbereich konstant, während für die starken Elektrolyte besondere Verhältnisse gelten, da für sie, wie bereits ausgeführt, die Voraussetzung des Massenwirkungsgesetzes, die Abhängigkeit des Dissoziationsgrades von der Verdünnung, nicht zutrifft.

b) Dissoziation der Säuren und Basen.

Von besonderem Interesse ist die Dissoziation der Säuren und Basen da ihre Dissoziationskonstante ein Maß für ihre Stärke ist. Eine Säure (HA) und eine Base (KOH) zerfallen nach

$$HA \rightarrow H^+ + A^- \tag{17}$$

$$KOH \rightarrow K^+ + OH^- \tag{18}$$

und es ist

$$k_s = \frac{[H^+] \cdot [A^-]}{[HA]} \tag{19}$$

sowie

$$k_b = \frac{[K^+] \cdot [OH^-]}{[KOH]}. \tag{20}$$

Für Säuren ist also die Abdissoziation von H-Ionen, für Basen diejenige von OH-Ionen charakteristisch. Säuren sowohl wie Basen sind um so stärker, je größer die Abspaltung des jeweils charakteristischen Ions ist. Nach den (19) und (20) ist dann aber auch die Dissoziationskonstante k ein Maß für die Stärke einer Säure bzw. einer Base.

Von besonderem Interesse, auch für biologische Vorgänge, ist die stufenförmige Dissoziation mehrwertiger Säuren bzw. Basen. Die Kohlensäure H_2CO_3 kann 2 H-Ionen abdissoziieren. Ihre Dissoziation erfolgt aber nicht gleichzeitig, sondern nacheinander:

1. Stufe: $$H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^- \tag{21}$$

2. Stufe: $$HCO_3^- \rightarrow H^+ + CO_3^{--} \tag{22}$$

und in entsprechender Weise erfolgt die Dissoziation der dreibasischen Phosphorsäure in den drei Stufen:

1. Stufe: $$H_3PO_4 \rightarrow H^+ + H_2PO_4^- \tag{23}$$

2. Stufe: $$H_2PO_4^- \rightarrow H^+ + HPO_4^{--} \tag{24}$$

3. Stufe: $$HPO_4^{--} \rightarrow H^+ + PO_4^{---}. \tag{25}$$

Für jede dieser verschiedenen Dissoziationsstufen hat die zugehörige Dissoziationskonstante eine ganz charakteristische Größe (s. Tabelle 13. in der die Dissoziationskonstanten einiger für die Biologie wichtiger Säuren und Basen wiedergegeben sind).

Tabelle 13. Dissoziationskonstanten einiger Säuren und Basen.

Säuren	k_s	Basen	k_b
Kohlensäure:			
1. Stufe	$3 \cdot 10^{-7}$	Ammoniak	$1{,}75 \cdot 10^{-5}$
2. „	$4{,}5 \cdot 10^{-11}$	Kreatinin	$3{,}7 \cdot 10^{-9}$
Phosphorsäure:			
1. Stufe	$8{,}0 \cdot 10^{-3}$		
2. „	$2 \cdot 10^{-7}$		
3. „	$5{,}0 \cdot 10^{-13}$		
Milchsäure	$1{,}4 \cdot 10^{-4}$		
Essigsäure	$1{,}86 \cdot 10^{-5}$		
Harnsäure	$1{,}5 \cdot 10^{-6}$		

c) Dissoziation des Wassers.

Zu den Stoffen, die elektrolytisch dissoziieren, gehört auch das chemisch reine Wasser, das in geringem Maße nach

$$H_2O \rightarrow H^+ + OH^- \tag{26}$$

in H- und OH-Ionen zerfallen ist. Die Dissoziationskonstante würde also nach der Definition sein:

$$k = \frac{[H^+] \cdot [OH^-]}{[H_2O]}. \tag{27}$$

Da aber die Dissoziation des Wassers nur sehr geringfügig ist (von 555 Millionen Wassermolekülen ist nur ein einziges dissoziiert!) und sie sich überdies nur wenig ändert, kann man $[H_2O]$ als konstant ansehen und (27) umformen in

$$[H^+] \cdot [OH^-] = k \cdot [H_2O] = k_w. \tag{28}$$

k_w wird als das *Ionenprodukt des Wassers* bezeichnet und ist selbstverständlich mit den übrigen Dissoziationskonstanten nicht zu vergleichen. Sein zahlenmäßiger Wert hängt in viel höherem Maße als derjenige von Dissoziationskonstanten von der Temperatur ab. Die Tabelle 14 gibt dafür einige Zahlenwerte.

Tabelle 14. Ionenprodukt des Wassers.

Temperatur in °	$k_w \cdot 10^{-14}$
18	0,74
20	0,86
22	1,00
25	1,27
30	1,89
35	2,71
37	3,13
40	3,80

C. Wasserstoffionenkonzentration.

Wenn Wasser elektrolytisch dissoziiert, so entstehen dabei H- und OH-Ionen in gleicher Menge; in reinem Wasser ist also die Konzentration der H-Ionen gleich derjenigen der OH-Ionen. Nach (28) folgt also

$$[H^+]^2 = [OH^-]^2 = k_w \tag{29}$$

und

$$[H^+] = [OH^-] = \sqrt{k_w}. \tag{30}$$

Da in reinem Wasser die Menge der H- und OH-Ionen einander äquivalent ist, reagiert das Wasser weder sauer noch alkalisch, sondern neutral. Die Konzentration dieser beiden Ionen am Neutralpunkt ergibt sich nach (30) und nach Tabelle 14 für eine Temperatur von 22° zu 10^{-7}, d. h. daß in 1 Liter Wasser von 22° 10^{-7} g-Atome H- bzw. OH-Ionen enthalten sind. Da ein Überschuß an H-Ionen die saure Reaktion charakterisiert, haben

saure Flüssigkeiten Wasserstoffionenkonzentrationen oder „Wasserstoffzahlen", die größer als 10^{-7} sind und alkalische Lösungen entsprechend OH-Ionenkonzentrationen von mehr als 10^{-7}. (28) bringt zum Ausdruck, daß in wässerigen Lösungen das Produkt von H- und OH-Ionen bei 22° stets gleich 10^{-14} sein muß. Wenn man also die Wasserstoffionenkonzentration einer Lösung kennt, kann man die Hydroxylionenkonzentration leicht berechnen und umgekehrt. Ist z. B. $[OH^-] = 10^{-5}$, so muß in der gleichen Lösung $[H^+] = 10^{-9}$ sein. Der Einheitlichkeit halber drückt man deshalb auch die Reaktion der alkalischen Flüssigkeiten immer durch Angabe der H-Ionenkonzentration aus; alle alkalischen Lösungen haben also H-Ionenkonzentrationen, die kleiner als 10^{-7} sind.

Zu einer weiteren Vereinfachung der Bezeichnung der Reaktion von Flüssigkeiten führt die Einführung des Begriffes des *Wasserstoffexponenten*, der durch das Zeichen **ph** ausgedrückt wird und als der negative dekadische Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration definiert wird.

$$\mathbf{ph = -\log[H^+]}.$$

Für $[H^+] = 10^{-7}$ ergibt sich also $\log [H^+] = -7$ und $-\log [H^+] = ph = 7$.

Der Zusammenhang von Wasserstoffionenkonzentration und Wasserstoffexponent für neutrale, saure und alkalische Flüssigkeiten ergibt sich klar aus der nebenstehenden Zusammenstellung.

Tabelle 15.

	Reaktion		
	sauer	neutral	alkalisch
$[H^+]$	$> 10^{-7}$	$= 10^{-7}$	$< 10^{-7}$
ph	< 7	$= 7$	> 7

Für saure Lösungen liegen also die ph-Werte unter 7, für alkalische Lösungen über 7. Wasserstoffzahl und Wasserstoffexponent ändern sich gegensinnig. (Selbstverständlich gilt ein ph-Wert für den Neutralpunkt von 7,0 nur für eine Temperatur von 22°; für andere Temperaturen ergeben sich die ph-Werte des Neutralpunktes als $\sqrt{k_w}$ nach Tabelle 14.) Die Vereinfachung, die die Bezeichnung der Reaktion einer Flüssigkeit durch Angabe des ph-Wertes an Stelle der Wasserstoffionenkonzentration mit sich bringt, zeigt sich besonders deutlich, wenn sich die Konzentration nicht durch ganzzahlige Exponenten ausdrücken läßt. So ergibt sich z. B. für

$$\mathbf{[H^+] = 3{,}6 \cdot 10^{-4}};\ -\log [H^+] = ph = -(\log 3{,}6 - 4)\quad \mathbf{ph = -0{,}56 + 4 = 3{,}44}.$$

Dies Beispiel zeigt auch die Art der Umrechnung der H-Ionenkonzentrationen in ph-Werte. Die umgekehrte Verwandlung von ph-Werten in H-Ionenkonzentrationen erfolgt in ganz entsprechender Weise:

$$\mathbf{ph = 9{,}80 = -0{,}20 + 10\quad [H^+] = 1{,}58 \cdot 10^{-10}}.$$

Nach (19) und (20) drückt sich die Stärke von Säuren und Basen in der Größe der Dissoziationskonstanten aus. Sind diese Konstanten bekannt, so läßt sich die H-Ionenkonzentration einer Säure oder Base beliebiger Verdünnung berechnen. Es soll diese Berechnung hier für Essigsäure durchgeführt werden.

$$k_s = \frac{[H^+] \cdot [A^-]}{[HA]}. \tag{19}$$

Da bei der elektrolytischen Dissoziation ein Mol HA in je ein H^+- und ein A^--Ion zerfällt, so ergibt sich:

$$k_s = \frac{[H^+]^2}{[HA]} \tag{31}$$

und

$$[H^+] = \sqrt{k_s \cdot [HA]}. \tag{32}$$

k_s der Essigsäure ist nach Tabelle 13 (S. 129) $= 1{,}86 \cdot 10^{-5}$, die Dissoziation der Essigsäure ist also ziemlich geringfügig und für praktische Zwecke kann daher in (32) statt [HA], der Konzentration an undissoziierter Essigsäure, unter Vernachlässigung der Dissoziation mit hinreichender Genauigkeit die Gesamtkonzentration an Essigsäure eingesetzt werden. Dann errechnen sich für Essigsäurelösungen verschiedener Konzentration die ph-Werte der Tabelle 16.

Bei einer tausendfachen Verdünnung ändert sich der ph-Wert in Essigsäurelösungen also lediglich um 1,5 ph-Einheiten. Wenn durch Vermehrung der Wassermenge, in der eine bestimmte Anzahl von Essigsäuremolekülen gelöst ist, lediglich eine Verdünnung der von vornherein vorhandenen H-Ionen stattgefunden hätte, so müßte entsprechend dem Verdünnungsgrad von $1:10^3$ die Änderung des ph-Wertes 3 ph-Einheiten betragen. Die Ursache für das viel geringere Absinken der Wasserstoffzahl liegt darin, daß, wenn auch nach (32) mit dem Absinken von [HA] auch $[H^+]$ kleiner werden muß, dies nur im Verhältnis der Quadratwurzeln der Essigsäurekonzentrationen und nicht im Verhältnis der Konzentrationen selber geschieht. Das ist aber nur möglich, weil mit zunehmender Verdünnung der Dissoziationsgrad der Essigsäure ansteigt.

Tabelle 16. ph-Werte von Essigsäurelösungen verschiedener Konzentration.

Molarität der Essigsäure	ph
1,0	2,36
0,1	2,86
0,01	3,36
0,001	3,86

Starke Säuren verhalten sich anders. Sie sind auch in höheren Konzentrationen völlig dissoziiert, verschieden ist lediglich der Wert der Aktivitätskoeffizienten für verschiedene Verdünnungen. Deshalb stimmen auch die gemessenen Säurestärken, die sinngemäß als „Wasserstoffaktivitäten" bezeichnet werden, nicht mit den aus dem Verdünnungsgrad unter Annahme völliger Dissoziation berechneten Wasserstoffzahlen überein, aber schon bei mittleren Konzentrationen sind die Abweichungen nicht mehr sehr erheblich.

Aus dem Gesagten ergibt sich ohne weiteres, daß äquivalente Lösungen von Säuren mit verschiedenen Dissoziationskonstanten verschiedene Wasserstoffzahlen haben müssen; bei der Titration mit Lauge zeigen sie aber alle den gleichen Laugenverbrauch, sie können also unter geeigneten Bedingungen die gleiche Zahl von H-Ionen zur Neutralisation der zugesetzten OH-Ionen bilden. Das ist möglich, weil durch die Umsetzung mit den OH-Ionen die H-Ionen aus der Lösung entfernt werden. Dadurch wird das Dissoziationsgleichgewicht gestört, es werden so lange durch Dissoziation neuer Säuremoleküle H-Ionen nachgebildet, bis der Säurevorrat erschöpft ist. Man muß danach unterscheiden zwischen den als solchen tatsächlich in einer Lösung vorhandenen H-Ionen, der *aktuellen Wasserstoffionenkonzentration*, die im ph-Wert ihren Ausdruck findet, und der Menge von H-Ionen, die unter geeigneten Voraussetzungen gebildet werden kann, der *potentiellen Wasserstoffionenkonzentration*; diese entspricht der gesamten Säurekonzentration und ergibt sich durch Titration einer Säure mit einer Lauge bzw. einer Lauge mit einer Säure.

Wenn man bei der Titration nach jedem Laugen- oder Säurezusatz den ph-Wert bestimmt und ihn in einem Koordinatensystem gegen den Zusatz aufzeichnet, so erhält man die sog. *Elektrotitrationskurve* der betreffenden Säure oder Base. Diese Bezeichnung geht darauf zurück, daß die Bestimmung der H-Ionenkonzentration auf elektrischem Wege erfolgt. Die Elektrotitrationskurven von Säuren mit verschiedenen Dissoziations-

konstanten haben einen sehr charakteristischen Verlauf. In Abb. 9 sind als Beispiele die Titrationskurven einer starken (Salzsäure), einer schwachen (Essigsäure) und einer sehr schwachen Säure (Phenol: $k_s = 10^{-10}$) wiedergegeben.

Die Kurven unterscheiden sich durch die verschiedene Höhenlage, in der sie verlaufen und ferner durch den mehr oder weniger hohen Sprung, mit dem sie durch den Äquivalenzpunkt, d. h. den Punkt, in dem Säure- und Laugenzusatz einander entsprechen, hindurchgehen. Bei sehr schwachen Säuren fällt dieser Äquivalenzpunkt überhaupt nicht mit dem Neutralpunkt (ph = 7) zusammen, sondern liegt weit im alkalischen Gebiet. Diese Säuren zeigen überhaupt erst bei stärker alkalischer Reaktion eine nennenswerte Dissoziation.

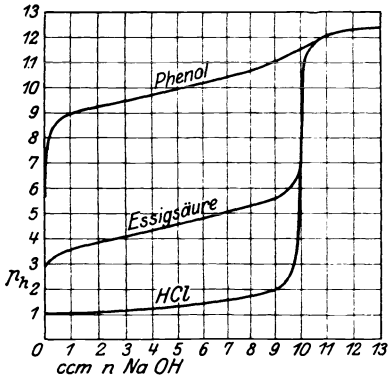


Abb. 9. Elektrotitrationskurven von Salzsäure, Essigsäure und Phenol. Je 10 ccm der betr. Säuren in n/1-Lösung werden mit steigenden Mengen von n NaOH versetzt. Die Kurven ergeben sich aus den den einzelnen Laugenzusätzen entsprechenden ph-Werten.

Hydrolytische Dissoziation.

Durch entsprechende Verdünnung geeigneter schwächerer Basen und Säuren lassen sich Lösungen mit jedem gewünschten ph-Wert herstellen, aber derartige Lösungen sind von geringer physiologischer Bedeutung, weil die Einstellung der Wasserstoffzahl im Organismus nicht auf diesem Wege erfolgen kann. Die Elektrolyte des Körpers bestehen überwiegend aus Salzen und nicht aus freien Säuren oder Basen. Für die Einstellung des ph-Wertes müssen deshalb in erster Linie die Salze von Bedeutung sein. Neben den Salzen selber sind im Organismus vor allem Gemische aus ihnen und den Säures oder Basen, deren Ionen sie enthalten, für die Einstellung des ph-Werten verantwortlich. Doch wird diese Frage erst im nächsten Kapitel behandelt.

Die Besonderheit derjenigen Salze, deren Lösungen einen physiologischen Verhältnissen entsprechenden ph-Wert haben könnten, liegt darin, daß die Dissoziationskonstanten der Säure und der Base, aus denen sie entstanden sind (z. B. $NaOH + CH_3COOH = CH_3COONa + H_2O$), in ihrer Größenordnung weitgehend voneinander abweichen. Auch abgesehen von der besonderen biologischen Fragestellung ergibt sich, daß derartige Salze in ihren Lösungen nicht, wie es ihrem chemischen Aufbau entsprechen würde, neutral, sondern sauer oder basisch reagieren, und zwar alkalisch, wenn sie aus einer schwachen Säure und einer starken Base, sauer, wenn sie aus einer starken Säure und einer schwachen Base gebildet sind. Löst man ein solches Salz z. B. Na-Acetat in Wasser auf, so spielt sich die folgende Reaktion ab:

$$\boxed{Na^+ + CH_3COO^-} + \boxed{H^+ + OH^-} \rightarrow \boxed{Na^+ + OH^-} + CH_3COOH \qquad (33)$$

Das Na-Acetat ist in Na- und in Acetationen zerfallen, im Wasser finden sich, wenn auch in sehr geringer Menge, H- und OH-Ionen. Da die Dissoziationskonstante der Essigsäure sehr klein ist, können Acetat- und H-Ionen nur in einem der Dissoziationskonstante der Essigsäure entsprechenden Verhältnis nebeneinander bestehen, es muß also eine bestimmte Menge undissoziierter Essigsäure entstehen und eine äquivalente Menge von OH-Ionen frei in der Lösung zurückbleiben. Die

Lösung reagiert also alkalisch. In ganz entsprechender Weise erklärt es sich, daß die Lösung eines Salzes aus einer starken Säure und einer schwachen Base sauer reagiert. Man bezeichnet diese unter dem Einfluß der Ionen des Wassers erfolgende Dissoziation als *hydrolytische Dissoziation.*

Die Reaktion der Lösung eines hydrolytisch dissozierenden Salzes läßt sich, wenn man die Dissoziationskonstante des schwächer dissoziierten Anteils kennt, ohne weiteres berechnen. Für Na-Acetat ergibt sich z. B.

1. nach (19)

$$\frac{[CH_3COO^-] \cdot [H^+]}{[CH_3COOH]} = k_s, \tag{34}$$

2. gilt für eine wässerige Lösung selbstverständlich die Dissoziationsgleichung des Wassers, also ist

$$[H^+] = \frac{k_w}{[OH^-]} \tag{35}$$

dann ist

$$\frac{[CH_3COO^-] \cdot k_w}{[CH_3COOH] \cdot [OH^-]} = k_s. \tag{36}$$

Nach (33) enthält aber die Lösung für jedes bei der hydrolytischen Dissoziation entstehende Essigsäuremolekül ein OH-Ion, also kann in (36) $[CH_3COOH]$ durch $[OH^-]$ ersetzt werden, und es ergibt sich

$$\frac{[CH_3COO^-] \cdot k_w}{[OH^-]^2} = k_s \tag{37}$$

und

$$[OH^-] = \sqrt{\frac{k_w}{k_s} \cdot [CH_3COO^-]} = \sqrt{\frac{k_w}{k_s} \cdot [\text{Na-Acetat}]}. \tag{38}$$

Da Na-Acetat als starker Elektrolyt in wässeriger Lösung praktisch vollständig dissoziiert ist, kann die Konzentration an Acetationen ohne größeren Fehler durch die Gesamtkonzentration des Na-Acetats ersetzt werden. Unter Zugrundelegung dieser Formeln errechnet sich z. B. der ph-Wert einer 0,1 molaren Na-Acetat-Lösung zu etwa 8,86. Dieser Wert stimmt mit dem wirklich gefundenen nicht genau überein, weil bei der vorstehenden Ableitung der von der Verdünnung abhängende Aktivitätsgrad des Na-Acetats nicht berücksichtigt wurde, jedoch ist das prinzipiell nicht erheblich; es wäre lediglich in Formel (38) an Stelle der Na-Acetat-Konzentration die von der Konzentration der Lösung abhängige Aktivität des Acetations einzusetzen.

Der ungestörte und zweckvolle Verlauf aller Lebensvorgänge ist an eine ganze Reihe von verschiedenen Faktoren geknüpft. Unter diesen nimmt die Wasserstoffzahl eine besonders bedeutungsvolle Rolle ein. Wie wichtig die Aufrechterhaltung eines konstanten ph-Wertes für den Betrieb des Organismus ist, zeigt sich vor allem darin, daß bei dem gleichen Individuum der *ph-Wert des Blutes,* also derjenigen Flüssigkeit, die mit allen Organen im engsten Stoffaustausch steht, in den verschiedensten Teilen des Körpers nahezu den gleichen Wert aufweist, also durch die mannigfaltigen funktionellen Zustände wie arterielle oder venöse Beschaffenheit, Aufnahme von Stoffen aus dem Darm, Ausscheidung von Stoffen durch die verschiedenen Ausscheidungsorgane, Stoffwechselvorgänge in den tätigen Organen höchstens ganz unwesentlich verändert wird. Man findet mit sehr geringen Abweichungen nach oben oder unten im allgemeinen einen ph-Wert von etwa 7,36 und die Schwankungsbreite für eine größere Anzahl von Menschen liegt nur etwa zwischen 7,3 und 7,5. Bei der Körpertemperatur von 37° ist $k_w = 3{,}13 \cdot 10^{-14}$, der ph-Wert des Neutralpunktes also 6,75. Das Blut und das gleiche gilt, soweit bekannt, auch für die Organe des Körpers, hat also normalerweise eine schwach aber doch deutlich alkalische Reaktion.

In wie hohem Maße Änderungen der Wasserstoffzahl in den Stoffwechsel der Zelle eingreifen können, ergibt sich in besonders einleuchtender Weise aus der Abhängigkeit aller Fermentwirkungen von der

herrschenden Reaktion (s. S. 252). Da Fermentprozesse die Grundlage des gesamten Stoffwechsels sind, kann die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration für alle Lebensvorgänge kaum überschätzt werden. Immerhin ist die Wasserstoffionenkonzentration nicht die einzige Voraussetzung für den ungestörten Ablauf der Lebensvorgänge. Zusammen mit ihr sind zu berücksichtigen die Konzentration der übrigen Ionen, die gesamte osmotische Konzentration aller gelösten Stoffe, das Vorhandensein bestimmter spezifischer Stoffe (z. B. Hormone s. S. 194 und Aktivatoren der Fermente s. S. 254) und schließlich auch die Temperatur. Erst durch das Zusammenspiel aller dieser Faktoren wird ein geregelter Ablauf aller biologischen Vorgänge gewährleistet.

D. Pufferung.

Wenn die Erhaltung der Funktionsbereitschaft des Organismus an die Konstanthaltung einer bestimmten Wasserstoffzahl gebunden ist, dann müssen wir fragen, welche Einrichtungen der Körper besitzt, um diesen Zweck zu erreichen. Im ganzen gesehen, erfüllen diese Aufgabe natürlich die verschiedenen Ausscheidungsorgane. Niere, Haut, Lunge und Dickdarm vermögen die meisten Stoffwechselprodukte — meist handelt es sich um solche von saurem Charakter — die die aktuelle Reaktion der Gewebe oder Säfte ändern könnten, aus dem Körper auszuscheiden. Aber bevor es zur Ausscheidung kommt, werden diese Stoffwechselprodukte die Reaktion des Gewebes, in dem sie entstehen, die des Blutes, durch das sie den Ausscheidungsorganen zugeführt werden und schließlich auch die aller Organe, die von dem gleichen Blut umspült werden, verändern und damit das Gleichgewicht der sauren und basischen Valenzen im Körper, das sog. *Säure-Basen-Gleichgewicht* stören. Daher müssen die Gewebe und das Blut *die sauren und die basischen Stoffwechselprodukte ohne wesentliche Änderung ihrer eigenen Reaktion zu neutralisieren vermögen. Diese Eigenschaft bezeichnet man als* Pufferung *und die Stoffe, auf denen sie beruht, als* Puffersubstanzen.

Die Pufferung muß so groß sein, daß beträchtliche, zu Störungen führende ph-Änderungen nicht auftreten, sie muß aber auf der anderen Seite doch geringe Reaktionsänderungen zulassen, da viele wichtige Regulationseinrichtungen des Körpers durch an sich geringfügige Reaktionsverschiebungen ausgelöst und beherrscht werden. Die Pufferung tritt schon in Funktion, wenn sich eine stärkere Säure mit dem Salz einer schwächeren Säure umsetzt. Die dabei freiwerdende schwächere Säure erteilt wegen ihrer geringfügigeren Dissoziation der Lösung eine schwächer saure Reaktion als die stärkere Säure. In diesem Sinne wirkt z. B. das Natriumbicarbonat, das überall im Körper vorkommt, als Puffer. Genau so muß natürlich das Salz einer schwächeren Base als Puffer gegen eine stärkere Base wirken. Salze aus schwachen Basen und schwachen Säuren puffern sowohl gegen Säuren als auch gegen Basen.

Aber derartige einfache Neutralisierungsreaktionen stärkerer Säuren mit den Salzen schwächerer Säuren bzw. stärkerer Basen mit den Salzen schwächerer Basen sind an sich noch kein wirkungsvoller Schutz gegen Reaktionsänderungen, sie können diese Reaktionsänderungen nur in gewissem Umfange einschränken. Erst durch das Zusammenwirken eines solchen Salzes mit der schwachen Säure, die durch die stärkere Säure aus ihm frei gemacht wird, entsteht ein *Puffersystem* oder *Puffergemisch*, das größeren Anforderungen genügt.

Dies soll das für das Na-Acetat abgeleitet werden. (Sinngemäß gilt diese Ableitung natürlich auch für alle anderen Puffersysteme.) Setzt man zu einer Na-Acetatlösung Salzsäure hinzu, so erfolgt die Reaktion

$$CH_3COONa + HCl = CH_3COOH + NaCl.$$

Der Puffer (Na-Acetat) wirkt also dadurch, daß er die Wasserstoffionen, die in seine Lösung hineinkommen, abfängt. Genau so fängt jedes Puffergemisch, also die Kombination einer schwachen Säure oder Base mit einem ihrer Salze, sowohl H- als auch OH-Ionen ab. *Die Pufferung beruht also auf der Eigenschaft eines Puffergemisches, aus einer Lösung überschüssige H- oder OH-Ionen ohne größere Reaktionsänderungen zu entfernen.*

Wenn die in der oben angeführten Reaktion zugesetzte Salzsäuremenge kleiner ist als die Menge des Na-Acetats, sind nach Abschluß der Reaktion nebeneinander Acetationen und undissoziierte Essigsäure vorhanden, wobei die Acetationen wegen der sehr geringfügigen Dissoziation der Essigsäure fast völlig aus dem praktisch vollständig zerfallenen Na-Acetat stammen. Nun ergibt sich aus (19), daß

$$[H^+] = \frac{k_s \cdot [CH_3COOH]}{[CH_3COO^-]} \tag{39}$$

ist, und wir können nach dem eben Gesagten für ein Gemisch aus Na-Acetat und Essigsäure ohne größeren Fehler setzen

$$[H^+] = \frac{k_s \cdot [\text{Essigsäure}]}{[\text{Na-Acetat}]}. \tag{40}$$

Es folgt aus dieser Formel, daß in einem Gemisch aus gleichen molaren Mengen von Essigsäure und Na-Acetat, also dann, wenn die vorhandene Essigsäure zur Hälfte neutralisiert ist, $[H^+] = k_s$ wird, d. h. gleich $1{,}86 \cdot 10^{-5}$, der Dissoziationskonstante der Essigsäure; der entsprechende ph-Wert ist 4,73. Dieser Wert sollte nach (40) — unabhängig von der Konzentration des Puffergemisches — für alle Essigsäure-Acetatpuffer, die Essigsäure und Acetat in gleichen molaren Mengen enthalten, der gleiche sein; ganz entsprechend müßte auch bei einem anderen Mischungsverhältnis der beiden Komponenten, der von diesem Mischungsverhältnis abhängige ph-Wert des Puffers unabhängig von der absoluten Pufferkonzentration sein: *die aktuelle Reaktion eines Puffergemisches ändert sich also nicht durch Verdünnung.*

Das gilt aber nur näherungsweise. Bei einer exakten Berechnung ist die von der Verdünnung abhängige Aktivität der Ionen zu berücksichtigen, so daß die ph-Werte in Puffergemischen von dem gleichen Mischungsverhältnis aber von verschiedener Konzentration nicht ganz gleich sind. Für das prinzipielle Verständnis ist diese Tatsache aber unerheblich.

In Tabelle 17 ist angegeben, wie sich der ph-Wert eines 0,1 m Essigsäure-Acetatpuffers ändert, wenn steigende Mengen von Salzsäure hinzugefügt werden. Zum Vergleich sind auch die entsprechenden ph-Änderungen des reinen Wassers mit aufgeführt. Da nach der Gleichung der Reaktion pro Mol HCl ein Mol Na-Acetat verschwindet und ein Mol Essigsäure auftritt, nimmt in (40), nach der die Werte der Tabelle 17 berechnet sind, [Essigsäure] jeweils um den Betrag der zugesetzten Salzsäure zu und [Na-Acetat] um den gleichen Betrag ab.

Natürlich wirkt ein solches Puffergemisch aus Essigsäure und Na-Acetat auch puffernd gegenüber Basen, da dann eine entsprechende Menge von Essigsäure in Na-Acetat umgewandelt wird. Zusatz von 0,01 m NaOH verschiebt die Reaktion des besprochenen Puffers nur auf ph 4,82 und nicht auf 12,0, wie das in Wasser der Fall sein würde.

Wenn auch die aktuelle Reaktion eines Puffergemisches durch Änderungen seiner Konzentration nicht wesentlich verändert wird, so ist die Wirksamkeit eines Puffers, d. h. seine Fähigkeit, Reaktionsveränderungen gänzlich oder weitgehend zu unterdrücken, einzig und allein von der Konzentration des Puffergemisches abhängig. Man bezeichnet diese Eigenschaft auch als *Pufferkapazität*. Je größer sie ist, um so stärker ist die Belastung, die dem Puffersystem zugemutet werden kann. Die Zahlen in Tabelle 17 zeigen, daß die Kapazität des Puffers für die Ausgleichung des geringsten Säurezusatzes fast ausreicht; 0,05 m Säure bedeutet dagegen schon eine merkliche Beanspruchung, während mit 0,08 m die Kapazität des Systems bereits deutlich überschritten ist.

Tabelle 17. ph-Änderungen in Essigsäure-Acetat-Puffern und in Wasser bei Zusatz von Salzsäure.

Zusatz von HCl in Mol	0,1 m Essigsäure-Acetatgemisch (ph 4,73)	Wasser (ph 7,0)
0,01	4,65	2,02
0,05	4,24	1,30
0,08	3,78	1,12
0,10	2,71	1,0

Durch geeignete Wahl von Puffersubstanzen lassen sich Lösungen mit jeder gewünschten Wasserstoffzahl herstellen, die bei ausreichender Pufferkapazität in gewissen Grenzen weder durch Säure- noch durch Basenzusatz wesentlich verändert wird. Besonders für die Durchführung von Fermentversuchen unter reproduzierbaren Bedingungen ist dies von großer Wichtigkeit. Das System aus primärem und sekundärem Phosphat ($H_2PO_4^-$ und HPO_4^{--}) umfaßt gerade die physiologisch bedeutungsvolle Zone zwischen ph 5 und 8. In diesem Puffersystem ist das sekundäre Phosphat als Salz der Säure „primäres Phosphat" aufzufassen, eine Beziehung, die aus der stufenförmigen Dissoziation der Phosphorsäure [s. (23) bis (25) S. 127] ohne weiteres klar wird. Bei Zusatz einer Base wird primäres Phosphat in sekundäres, durch eine Säure sekundäres Phosphat in primäres umgewandelt:

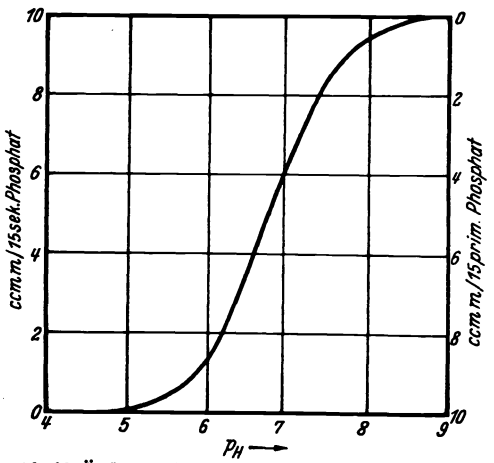


Abb. 10. Änderung des ph-Wertes in einem Puffergemisch aus primärem und sekundärem Phosphat in Abhängigkeit von dem Mischungsverhältnis der beiden Komponenten. Die Volumina der beiden Phosphatlösungen ergänzen sich stets auf 10,0 ccm. (4 ccm prim. Phosphat + 6 ccm sekund. Phosphat haben also einen ph-Wert von 7,0.)

1. $NaH_2PO_4 + NaOH = Na_2HPO_4 + H_2O$,
2. $Na_2HPO_4 + HCl = NaH_2PO_4 + NaCl$.

Es ändert sich also bei Beanspruchung des Puffers das Mischungsverhältnis der beiden Komponenten. Die Abb. 10 zeigt, wie sich mit der Änderung dieses Verhältnisses auch der ph-Wert des Puffers stetig ändert. (Diese Kurve entspricht vollständig den Elektrotitrationskurven der Abb. 9.)

Eine solche Kurve zeigt uns auch, ob bei einer bestimmten Reaktion ein Puffergemisch noch ausreichende Pufferungsmöglichkeiten bietet. Die ph-Kurve des Phosphatpuffers verläuft etwa zwischen ph 6,2 und 7,4 nahezu geradlinig und steil, d. h., daß in diesem Bereich auch bei ziemlich großen Änderungen des Mischungsverhältnisses nur relativ geringfügige und gleichmäßige Änderungen des ph-Wertes erfolgen. Da immer,

wenn ein Puffer in Anspruch genommen wird, dieses Verhältnis sich ändert, bewirkt also die Beanspruchung des Phosphatpuffers in dem ph-Bereich von 6,2—7,4 nur geringe ph-Änderungen. Bei stärker saurer oder alkalischer Reaktion nimmt die Kurve dagegen einen zunehmend flacheren Verlauf, hier hat schon eine geringe Änderung im Verhältnis von primärem zu sekundärem Phosphat eine größere ph-Änderung zur Folge. Es ergibt sich daher, daß unterhalb von ph 6,2 durch Zusatz von Säure und oberhalb ph 7,4 durch Zusatz von Basen sehr deutliche Reaktionsänderungen erfolgen müssen; der Puffer wird in diesem Gebiet leicht durchbrochen. Man bezeichnet die Änderung des ph-Wertes eines Puffers durch Säure- oder Alkalizusatz als *Nachgiebigkeit*. Die Nachgiebigkeit ist also im mittleren Bereich der Pufferkurve ziemlich gering, in den Grenzbezirken dagegen groß. Das gilt nicht nur für Phosphatpuffer, sondern alle Puffergemische sind in der gleichen Weise nur innerhalb eines ganz bestimmten ph-Bereiches anwendbar, dessen Lage von der Dissoziationskonstante der in ihnen enthaltenen schwachen Säure oder Base abhängig ist (s. Abb. 11, S. 141).

Man kann sich auch rechnerisch über die Nachgiebigkeit eines Puffers ein Urteil verschaffen, wenn man die ph-Änderung zu dem sie verursachenden Säure- oder Laugenzusatz in Beziehung setzt, also die Quotienten $\frac{\Delta \text{ph}}{\Delta B}$ oder $\frac{\Delta \text{ph}}{\Delta S}$ bildet (VAN SLYKE). Aus der Abb. 10 läßt sich entnehmen, daß der ph von primärem Phosphat durch Zusatz von 1 ccm sekundärem Phosphat von etwa 4,7 auf 5,8 verschoben wird ($\Delta B = 1$; $\Delta \text{ph} = 1{,}1$). Bei Zusatz eines weiteren ccm sekundären Phosphats steigt der ph-Wert nur noch um 0,4 und dann, entsprechend dem geradlinigen Kurvenverlauf, zwischen 6,2 und 7,4 nur noch um 0,2 ph-Einheiten pro ccm sekundärem Phosphat und für die beiden letzten ccm schließlich beträgt er, da die Pufferkurve symmetrisch ist, wieder 0,4 und 1,1 ph-Einheiten. $\frac{\Delta \text{ph}}{\Delta B}$ hat also nacheinander die Werte 1,1; 0,4; 0,2; 0,4 und 1,1.

Auch für die Pufferung im Organismus spielt das Phosphat-Puffersystem eine erhebliche Rolle. Daneben finden wir ein zweites anorganisches System, das aus Kohlensäure und Bicarbonationen (CO_2/HCO_3^-) besteht. Die Bedeutung des Phosphatsystems ist wesentlich geringer als die des Carbonatsystems, da wegen der ziemlich niedrigen Konzentration an freiem Phosphat in den Organen und im Blute seine Kapazität viel geringer ist als die des Carbonatsystems. Von der allergrößten Bedeutung ist schließlich ein drittes Puffersystem das die Eiweißkörper bilden. Die Grundlage für die puffernde Wirkung der Eiweißkörper ist ihre Ampholytnatur. Wegen der großen allgemeinen Bedeutung der amphoteren Substanzen sollen sie und auch ihre puffernden Eigenschaften aber im folgenden Kapitel gesondert behandelt werden.

E. Ampholyte.

Die Ampholyte sind dadurch gekennzeichnet, daß ein und dieselbe Substanz gleichzeitig basische und saure Funktionen haben kann. Die anorganische Chemie bietet Beispiele hierfür. Zinkhydroxyd bildet sowohl mit Säuren als auch mit Basen Salze.

1. $Zn(OH)_2 + 2\,HCl = ZnCl_2 + 2\,H_2O$,
2. $Zn(OH)_2 + 2\,NaOH = ZnO_2Na_2 + 2\,H_2O$.

Im ersten Fall werden die OH-Gruppen durch einen Säurerest ersetzt; das Hydroxyd reagiert als Base, im zweiten ihr Wasserstoff durch Metall: der Wasserstoff des Hydroxyds verhält sich wie Säure-Wasserstoff. Ein ganz entsprechendes Verhalten zeigt noch eine ganze Reihe von Metallen.

Wenn wir einen Ampholyten durch die allgemeine Formel $H \cdot R \cdot OH$ bezeichnen, so lassen sich die beiden Dissoziationsmöglichkeiten kennzeichnen durch

$$H \cdot R \cdot OH \rightleftharpoons H \cdot R^+ + OH^- \qquad (41)$$

und

$$H \cdot R \cdot OH \rightleftharpoons HO \cdot R^- + H^+. \qquad (42)$$

(41) gibt die basische Dissoziation wieder, der Ampholyt liegt als Kation vor; (42) bezeichnet die saure Dissoziation, hier tritt der Ampholyt als Anion auf. Gewöhnlich spielen sich die beiden Dissoziationen gleichzeitig nebeneinander ab. Daneben gibt es noch eine dritte Art der Dissoziation, bei der beide Dissoziationen gleichzeitig am gleichen Molekül erfolgen:

$$H \cdot R \cdot OH \rightleftharpoons H^+ + {}^-R^+ + OH^- = {}^-R^+ + H_2O \qquad (43)$$

dabei entstehen also nicht freie H- oder OH-Ionen, sondern ein Ion $^-R^+$, das gleichzeitig positive und negative Ladung besitzt und deshalb als *„Zwitterion"* oder Dipol bezeichnet wird. Es ist aus vielen Gründen wahrscheinlich, daß diese Art der Dissoziation weitaus über die einfache saure oder basische Dissoziation überwiegt (BJERRUM). Doch lassen sich die wichtigsten Eigenschaften der Ampholyte in einfacher Weise auch aus (41) und (42) herleiten.

Wenn die saure und die basische Dissoziation eines Ampholyten von völlig gleicher Größe wären, so müßte seine Lösung neutral reagieren. Das ist aber bei den meisten Ampholyten nicht der Fall. Vielmehr überwiegt gewöhnlich die eine Dissoziation über die andere. Ist die saure Dissoziation stärker, so reagiert die Lösung des reinen Ampholyten sauer, überwiegt die basische Dissoziation, so reagiert sie alkalisch.

Natürlich gelten für die Dissoziationen nach (41) und (42) die Dissoziationsgleichungen (19) und (20) (s. S. 127) nach dem Massenwirkungsgesetz. Es ist also

$$k_s = \frac{[OH \cdot R^-] \cdot [H^+]}{[H \cdot R \cdot OH]} \qquad (44)$$

und

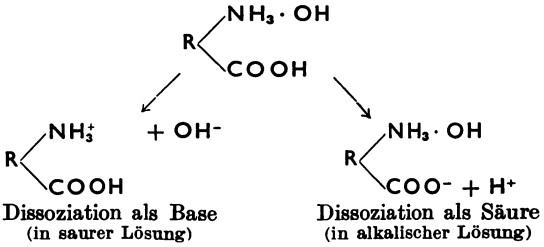
$$k_b = \frac{[H \cdot R^+] \cdot [OH^-]}{[H \cdot R \cdot OH]}. \qquad (45)$$

Daraus ergibt sich, daß durch Zusatz von Säure wie von Base die Dissoziation eines Ampholyten verändert werden muß. Setzen wir zu einem Ampholyten eine stärkere Säure hinzu, so wird $[H^+]$ vergrößert. k_s muß aber konstant bleiben. Das kann nach (44) nur geschehen, wenn $[OH \cdot R^-]$ kleiner und $[H \cdot R \cdot OH]$ dementsprechend größer wird. Beides wird erreicht durch eine Zurückdrängung der sauren Dissoziation des Ampholyten. Fügt man statt Säure Lauge zu einer Ampholytlösung, so wird nach (45) in ganz entsprechender Weise die basische Dissoziation verringert. Aber der Zusatz von Säure wirkt auf die basische Dissoziation und der von Lauge auf die saure Dissoziation zurück. Bei Säurezusatz reagiert der Überschuß an H-Ionen mit den OH-Ionen unter Wasserbildung, damit ist das Gleichgewicht nach (45) gestört, und es muß solange $H \cdot R \cdot OH$ nach (41) zerfallen, bis k_b wieder den ursprünglichen Wert erreicht hat. Es folgt also, daß bei Zusatz einer Säure die saure Dissoziation zurückgedrängt und die basische verstärkt wird: es steigen die basischen Eigenschaften des Ampholyten. Umgekehrt steigert Laugenzusatz die saure Dissoziation und vermindert die basische: es nehmen die sauren Eigenschaften zu. *Ein Ampholyt verhält sich also in saurer Lösung vorzugsweise wie eine Base, in alkalischer Lösung wie eine Säure.* Dieses eigenartige Verhalten macht es verständlich, daß alle Ampholyte in hervorragendem Maße als Puffer geeignet sein müssen. Zu dem gleichen Ergebnis kommt man auch bei Berücksichtigung der Zwitterionen. Setzt man zu dem Ion $^-R^+$ entweder eine Säure oder eine Base, so bilden sich z. B.

$$-R^+ + HCl = HR^+ + Cl^- \quad \text{und} \quad -R^+ + NaOH = HOR^- + Na^+,$$

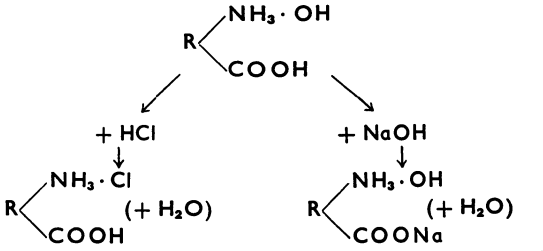
d. h. auch nach dieser Formulierung reagiert der Ampholyt bei saurer Reaktion als Base (positiv geladenes Ion) und bei alkalischer Reaktion als Säure (negativ geladenes Ion).

Zu den biologisch wichtigsten Ampholyten gehören die Aminosäuren und damit die Peptide und die Eiweißkörper. Auf die Fähigkeit der Aminosäuren wegen ihrer amphoteren Eigenschaften sowohl mit Säuren als auch mit Basen Salze zu bilden, ist bereits hingewiesen worden (s. S. 59). Die Abhängigkeit der Art ihrer Dissoziation von der herrschenden Reaktion läßt sich z. B. formulieren, wenn man unter Addition von Wasser den Amino-Stickstoff in die fünfwertige Form überführt:

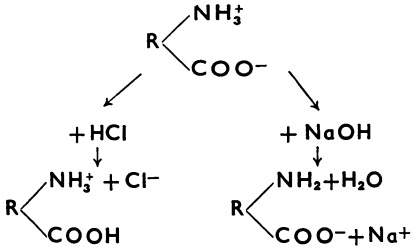


Dissoziation als Base (in saurer Lösung) — Dissoziation als Säure (in alkalischer Lösung)

Die Salzbildung als Chlorhydrat oder Na-Salz ergibt sich dann als



Formuliert man die Aminosäure als Zwitterion, so erfolgt die Salzbildung nach



Wie schon erwähnt, sind die beiden entgegengesetzten Dissoziationen eines Ampholyten im allgemeinen nicht von gleicher Größe, die Ampholytlösungen reagieren gewöhnlich nicht neutral, sondern entsprechend dem Überwiegen der sauren bzw. der basischen Dissoziation sauer oder alkalisch. In der Tabelle 18 sind die Werte für die Dissoziationskonstanten einiger Aminosäuren zusammengestellt, die das deutlich zeigen.

Tabelle 18. Dissoziationskonstanten und isoelektrische Punkte für einige Aminosäuren.

Aminosäure	k_s	k_b	ph im I.P.
Glykokoll	$1{,}8 \cdot 10^{-10}$	$2{,}6 \cdot 10^{-12}$	6,08
Alanin	$1{,}9 \cdot 10^{-10}$	$2{,}3 \cdot 10^{-12}$	6,04
Tyrosin	$7{,}0 \cdot 10^{-10}$	$1{,}7 \cdot 10^{-12}$	5,7
Asparaginsäure 1. Stufe	$2{,}0 \cdot 10^{-4}$	$1{,}0 \cdot 10^{-12}$	2,8
2. „	$2{,}0 \cdot 10^{-10}$	—	
Lysin 1. Stufe	$3{,}0 \cdot 10^{-11}$	$2{,}0 \cdot 10^{-5}$	9,9
2. „	—	$1{,}0 \cdot 10^{-12}$	

Bei den angeführten Monoamino-monocarbonsäuren (Glykokoll, Alanin, Tyrosin) überwiegt die saure Dissoziation geringfügig über die alkalische,

ihre Lösungen reagieren also sehr schwach sauer. Die Monoamino-dicarbonsäuren (wie Asparaginsäure) haben wegen ihrer beiden Säuregruppen erheblich stärker saure Eigenschaften und die Diamino-monocarbonsäuren (wie Lysin) reagieren wegen der beiden Aminogruppen deutlich alkalisch.

Wegen der Abhängigkeit der sauren und der basischen Dissoziation eines Ampholyten von der Reaktion muß es möglich sein, diese durch Zusatz einer Säure, einer Lauge oder eines Puffers so zu verändern, daß sie beide gleich stark werden, daß also der Ampholyt Kationen und Anionen in gleicher Menge bildet. Die Reaktion, bei der das der Fall ist, wird als die isoelektrische Reaktion oder der *isoelektrische Punkt (I. P.)* bezeichnet. Die Wasserstoffzahl, bei der der I. P. eines Ampholyten liegt, läßt sich aus den Dissoziationsgleichungen herleiten und ergibt sich zu

$$[H^+] = \sqrt{\frac{k_s}{k_b} \cdot k_w} \tag{46}$$

oder

$$ph = \frac{\log k_b - \log k_s - \log k_w}{2}. \tag{47}$$

Dieser isoelektrische Punkt ist in mehrfacher Hinsicht ausgezeichnet: bei seiner Reaktion hat die Dissoziation eines Ampholyten ein Minimum. Da für die meisten Stoffe die Löslichkeit der Ionen wesentlich höher ist als die der undissozierten Moleküle, weist die Löslichkeit eines Ampholyten im I. P. ein Minimum auf und steigt sowohl bei Verschiebung der Reaktion nach der sauren wie nach der alkalischen Seite an.

Man kann die Lage des I. P. demnach auf zwei Wegen bestimmen. Geht man von einer gesättigten Lösung des Ampholyten aus und versetzt diese mit Puffergemischen von verschiedenem ph, so muß mit zunehmender Annäherung an den I. P. die Löslichkeit abnehmen, im I. P. ein Minimum erreichen und nach Durchschreiten des I. P. allmählich wieder ansteigen.

Die andere Möglichkeit beruht auf der Beobachtung der Wanderungsrichtung des Ampholyten im elektrischen Felde. Überwiegt seine saure Dissoziation, so ist die Menge der Ampholytanionen ($OH \cdot R^-$) größer als die der -kationen ($H \cdot R^+$), der Ampholyt wandert zur Anode. Fügt man zu der Lösung nach und nach geringe Säuremengen, so wird die saure Dissoziation vermindert und die basische verstärkt. Wenn beide gleich groß geworden sind, hört die Wanderung auf. Fährt man mit dem Säurezusatz fort, so wird die basische Dissoziation größer als die saure, der Ampholyt bildet überwiegend Kationen und seine Wanderungsrichtung kehrt sich um. Die Lage des I. P. entspricht also dem ph der Lösung, in der der Ampholyt weder zur Anode noch zur Kathode bzw. gleichmäßig zu beiden Polen wandert.

Wie die Aminosäuren besitzen auch die Eiweißkörper saure und basische Gruppen, sie haben also ebenfalls alle Eigenschaften eines Ampholyten. Von diesen sind zwei besonders wichtig, die minimale Löslichkeit im I. P. und die Puffereigenschaft. Viele Eiweißkörper fallen aus ihren Lösungen schon durch Einstellung der isoelektrischen Reaktion aus, andere werden im I. P. durch Zusatz ganz geringfügiger Säure- oder Salzmengen ausgefällt.

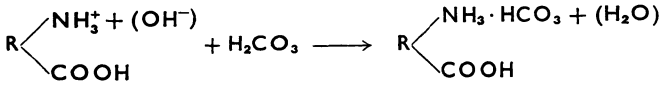
Wegen ihrer Pufferwirkung vermögen die Eiweißkörper durch saure Dissoziation Hydroxylionen, durch basische Dissoziation Wasserstoffionen zu neutralisieren. Dies geschieht nach dem gleichen Mechanismus wie die Salzbildung der Aminosäuren (s. S. 59). Das Säurebindungsvermögen eines Eiweißkörpers ist um so höher, je größer sein Gehalt an basischen Gruppen, d. h. an Diaminomonocarbonsäuren (Arginin, Lysin, Histidin), während umgekehrt bei einem hohen Gehalt an Dicarbonsäuren (Asparaginsäure, Glutaminsäure) das Basenbindungsvermögen überwiegt. Dies geht aus der Lage des I. P. von verschiedenen Eiweißkörpern hervor. Bei Eiweißkörpern mit vorwiegend sauren Gruppen liegt er im sauren, für solche mit einem Überschuß an basischen Gruppen im alkalischen Gebiet

(s. Tabelle 19). Man vergleiche die Zusammensetzung der verschiedenen Eiweißkörper in Tabelle 6, S. 80, mit der Lage ihres I. P.

Die wichtigsten tierischen Gewebsproteine gehören wie die Hauptеiweißkörper des Blutes zu den Albuminen und Globulinen, haben also deutlich sauren Charakter. Da die Reaktion im Organismus jedenfalls wesentlich alkalischer ist, als es der Lage des I. P. der wichtigsten Eiweißkörper entspricht, können diese nur durch Bindung einer entsprechenden Alkalimenge auf einen physiologischen ph-Wert gebracht werden. Nach Abb. 12 erreichen z. B. die Bluteiweißkörper erst durch Zusatz von $40 \cdot 10^{-5}$ Mol NaOH/g Protein die Reaktion des Blutes. Die Eiweißkörper kommen daher im Körper vorwiegend als Na- oder K-Salze vor. Aber bei der im Körper herrschenden Reaktion ist auch die *basische* Dissoziation des Eiweißes noch nicht völlig unterdrückt, und die Proteine reagieren gleichzeitig auch noch mit Säuren, im Organismus z. B. vorwiegend mit Kohlensäure. Dabei entsteht wahrscheinlich ein Proteinbicarbonat, etwa nach:

Tabelle 19. Isoelektrischer Punkt einiger Eiweißkörper.

Eiweißkörper	ph im I.P.
Casein	4,62
Serumalbumin	4,7
Gelatine	4,86
Serumglobuline	5,1 u. 6,2
Fibrin	6,4
Hämoglobin	6,74
Globin	8,1
Histon	8,51
Clupein	12,15



Protein-kation Proteinbicarbonat

Diese Reaktion spielt vielleicht auch für den Transport eines kleinen Teiles der Kohlensäure im Körper eine Rolle.

Vor den übrigen bisher genannten und fast allen übrigen Puffersubstanzen ist das Eiweiß durch eine außerordentlich große Pufferbreite aus-

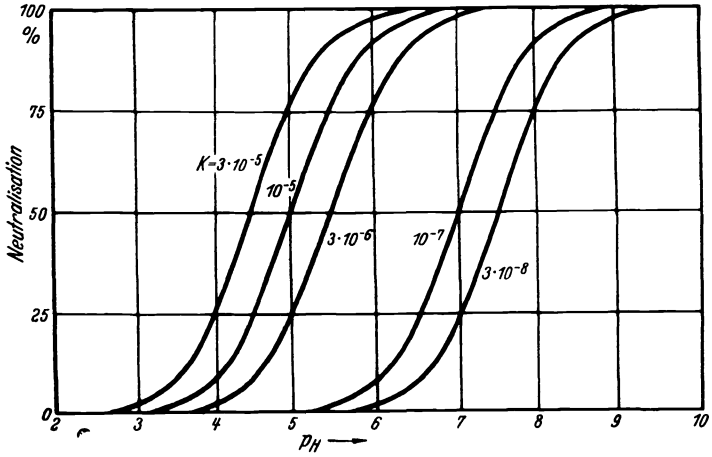


Abb. 11. Pufferkurven von Säuren mit verschiedenen Dissoziationskonstanten. [Alle diese Kurven sind einander parallel. Die Pufferkurven von Säuren mit anderen Dissoziationskonstanten ergeben sich ohne weiteres daraus, daß im Punkte der halben Neutralisation, s. Gl. (40) S. 135, die H-Ionen-Konzentration gleich der Dissoziationskonstante sein muß.]

gezeichnet. Während der Verlauf der ph-Kurve eines gewöhnlichen Puffergemisches aus schwacher Säure und ihrem Salz in der Form immer der Phosphatpufferkurve (s. Abb. 10) gleicht, und sich, wie die Abb. 11 zeigt,

verschiedene Puffer lediglich — in Abhängigkeit von ihrer Dissoziationskonstante — durch die Lage dieser Kurven voneinander unterscheiden, ist die Pufferkurve eines Eiweißkörpers davon gänzlich verschieden (Abb. 12).

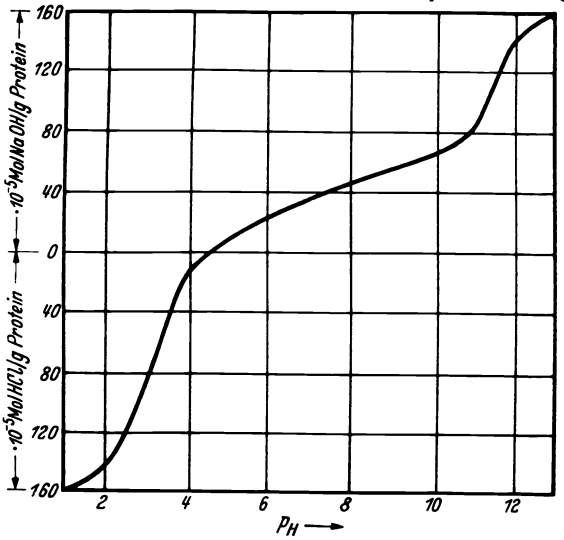


Abb. 12. Pufferkurve der Serumeiweißkörper. (Nach HENDERSON.)

Dieser grundlegende Unterschied rührt davon her, daß die Dissoziation der einzelnen sauren und basischen Gruppen eines Eiweißkörpers ganz verschieden stark ist, so daß eine wässerige Eiweißlösung als Gemisch zahlreicher stärker oder schwächer dissozierter Elektrolyte erscheint.

Wie sich die Form einer Pufferkurve ändert, wenn man nicht eine einzige Säure, sondern ein Säuregemisch titriert, bei dem die Dissoziationskonstanten im Mittel etwa den Wert der Konstanten dieser einzelnen Säure haben, zeigt die Abb. 13. Hier wurden mit Lauge titriert erstens 5 Äquivalente einer Säure mit $k_s = 2 \cdot 10^{-8}$ und zweitens ein Gemisch von je einem Äquivalent von Säuren mit $k_s = 8 \cdot 10^{-8}$, $4 \cdot 10^{-8}$, $2 \cdot 10^{-8}$, 10^{-8} und $5 \cdot 10^{-9}$. Es ist deutlich, daß die zweite Kurve sich der Geraden viel mehr annähert als die erste. In einem Gemisch von Säuren mit verschiedenen Dissoziationskonstanten von ähnlicher Größe, sog. „überlappenden" Konstanten, ist also die ph-Änderung bei der Beanspruchung der Pufferung viel gleichmäßiger als bei einem einheitlichen Stoff. Wegen einer ganz entsprechenden Mischung von sauren und basischen Gruppen mit überlappenden Konstanten verläuft die Pufferkurve eines Eiweißkörpers über eine größere Anzahl von ph-Einheiten völlig geradlinig. Dadurch wird in diesem Bereich eine ganz gleichmäßige Nachgiebigkeit des puffernden Eiweißes bewirkt. Diese Tatsache ist von großer Wichtigkeit, da die Regulationsmechanismen im Körper schon auf kleine ph-Änderungen ansprechen und auch sonstige Änderungen in der Tätigkeit der Zelle z. B. die Aktivität der Fermente bereits bei sehr kleinen ph-Verschiebungen sich ändern. Die Eigenart der Pufferwirkung der Eiweißkörper sorgt also dafür, daß im physiologischen ph-Bereich keine plötzlichen Reaktionssprünge erfolgen können.

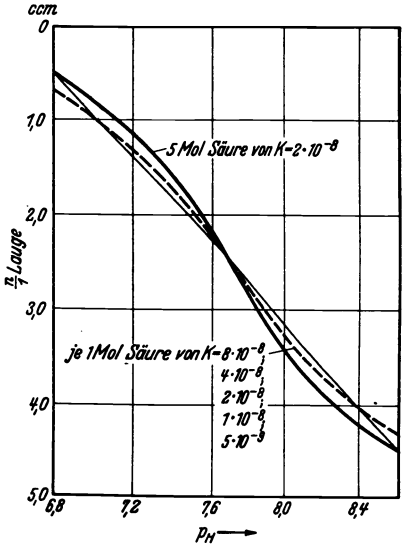


Abb. 13. Pufferkurve eines Gemisches von Säuren mit überlappenden Dissoziationskonstanten im Vergleich mit einer einheitlichen Säurelösung. (Nach HENDERSON.)

F. Grenzflächenerscheinungen.

In den vorhergehenden Kapiteln dieses Abschnittes ist das Verhalten von Stoffen in Lösungen besprochen worden; es wurde also vorausgesetzt, daß die gelösten Stoffe sich unbehindert in dem zur Verfügung stehenden Raum ausbreiten können. Diese Voraussetzung ist aber im Organismus nicht gegeben. Selbst das Blut, das bei oberflächlicher Betrachtung als Flüssigkeit erscheint, enthält in den Blutkörperchen Gebilde, die durch Grenzflächen von der Blutflüssigkeit selber abgetrennt sind, und so sind auch alle übrigen Zellen des Körpers von Membranen umgeben, die die Zellen voneinander, die sie aber auch gegen die Blut- und die Gewebsflüssigkeit abgrenzen. Wir haben auf die Bedeutung der Zellgrenzen bei der Besprechung der osmotischen Vorgänge schon hingewiesen, aber neben diesen Erscheinungen sind die Grenzflächen auch noch der Sitz ganz besonderer Eigenschaften und Kräfte, durch die manche Einzelheit der Lebensvorgänge verständlicher wird und die es weiterhin erst möglich machen, daß wir an die Zellgrenzflächen gebundene biologische Erscheinungen, die durch einfache Diffusion oder Osmose nicht verständlich wären, besser verstehen können.

Die physikalische Chemie bezeichnet jedes Gebilde, das sich aus mehreren Bestandteilen zusammensetzt, die durch Grenzflächen voneinander getrennt sind, als ein *System* und die einzelnen Bestandteile des Systems als *Phasen*. Ein System aus mehreren Phasen ist also nicht in allen Teilen gleichmäßig und einheitlich zusammengesetzt und heißt deshalb *heterogenes System*, wogegen man von einem *homogenen System* spricht, wenn man verschiedene Phasen nicht unterscheiden kann. So sind die echten Lösungen homogene Systeme, das Protoplasma, das Grundsubstrat des Lebens, gehört dagegen zu den heterogenen Systemen.

Es lassen sich nach dem Aggregatzustand ihrer Phasen verschiedene Arten von heterogenen Systemen unterscheiden; es gibt die folgenden zweiphasigen Systeme: flüssig-gasförmig, flüssig-flüssig, fest-gasförmig; fest-flüssig und fest-fest. In jeder Grenzfläche, mit der zwei Phasen eines mehrphasigen Systems aneinander grenzen, ist eine besondere Kraft wirksam, die als *Oberflächenspannung* bezeichnet wird. Ein an Luft grenzender Flüssigkeitstropfen nimmt Kugelgestalt an. Bei gegebenem Volumen hat die Kugel die kleinste Oberfläche. Die Oberflächenspannung wirkt demnach im Sinne einer Oberflächenverkleinerung. Auf jedes Molekül im Inneren des Tropfens wirken die umgebenden Moleküle gleichmäßig von allen Seiten ein, an der Grenzfläche gegen Luft steht es dagegen nur mit den neben und unter ihm liegenden gleichartigen Molekülen in Wechselwirkung, so daß gegen die Oberfläche ein gewisser Restbetrag seines Kraftfeldes frei sein muß. Hierdurch erklärt sich die Entstehung der Oberflächenkräfte.

Die Oberflächenspannung von Flüssigkeiten gegen die Grenzfläche Luft kann auf verschiedene Weise bestimmt werden. Am bekanntesten sind die Messung der *Steighöhe in Capillaren* und die Bestimmung der *Tropfenzahl mit dem Stalagmometer*. Bringt man eine Capillare in eine Flüssigkeit, so steigt, wenn sich die Capillare benetzt, die Flüssigkeit in ihr hoch, ist die Capillare nicht benetzbar, so sinkt der Flüssigkeitsspiegel. Die Steighöhe ist nur abhängig von dem Durchmesser der Capillare und der Oberflächenspannung. Ist der Durchmesser gegeben, so steigen Flüssigkeiten mit hoher Oberflächenspannung höher als solche mit niederer, die Steighöhe ist danach direkt proportional der Oberflächenspannung.

Die Bestimmung der Oberflächenspannung aus der Tropfenzahl beruht darauf, daß beim langsamen Ausfließen einer Flüssigkeit aus einem engen Rohr die Zahl der abfallenden

Tropfen bei gleichem Rohrdurchmesser der Oberflächenspannung umgekehrt proportional ist. Bei gleichem Volumen liefert also eine Flüssigkeit mit hoher Oberflächenspannung wenige aber große Tropfen, eine solche mit niedriger Oberflächenspannung viele kleine Tropfen.

Die Oberflächenspannung einer Flüssigkeit gegen Luft ändert sich, sobald man sie als Lösungsmittel für irgendwelche Substanzen benutzt. Man bezeichnet alle Stoffe, die die Oberflächenspannung verändern als *oberflächen-* oder *capillaraktive Stoffe*. Weitaus die meisten capillaraktiven Stoffe bewirken Erniedrigungen, nur wenige Erhöhungen der Oberflächenspannung. Diese Änderungen entstehen dadurch, daß der in Lösung befindliche Stoff sich im Lösungsmittel ungleichmäßig verteilt und deshalb in der Grenzschicht eine andere Konzentration hat als im Innern der Lösung. Die Oberflächenspannung wird erniedrigt, wenn sich der Stoff in der Oberfläche anreichert, sie steigt, wenn er im Innern konzentrierter ist als an der Oberfläche. Diese Erscheinung bezeichnet man als *Adsorption*, und zwar spricht man von einer *positiven Adsorption*, wenn sich ein Stoff an der Oberfläche anreichert, von einer *negativen*, wenn er von der Oberfläche wegwandert.

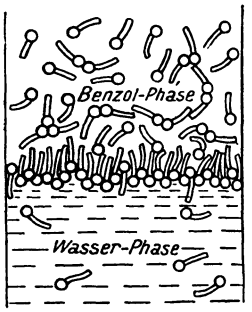


Abb. 14. Gerichtete Adsorption von Fettsäuremolekülen an der Grenzfläche Benzol–Wasser. (Nach PAULI und VALKO.)

Für physiologische Fragen ist die Tatsache der Adsorption an der Grenzfläche flüssig-gasförmig von geringer unmittelbarer Bedeutung, aber der gleiche Vorgang spielt sich auch an anderen Grenzflächen ab. Von ihnen hat die höchste physiologische Bedeutung die Grenzfläche flüssig-flüssig, da das Protoplasma als Flüssigkeit aufzufassen ist. Bei besonderen chemischen Eigenschaften des adsorbierten Stoffes kommt es nicht nur zu seiner Anreicherung in der Grenzfläche, sondern auch zu einer bestimmten Ausrichtung der adsorbierten Moleküle, d. h. zu einer *gerichteten Adsorption*. Die Abb. 14 zeigt, wie sich Fettsäuremoleküle in der Grenzfläche Benzol — Wasser anreichern und wie dabei das Carboxylende des Moleküls (angedeutet durch o) wegen seiner Affinität zum Wasser gegen das Wasser gerichtet ist, während die Kohlenwasserstoffkette (▭) die größere Affinität zum Benzol hat. Es ist verständlich, daß diese Oberflächenkräfte nur in unmittelbarer Nähe der Grenzfläche wirksam sind, so daß die Schicht der adsorbierten Moleküle häufig nur ein Molekül dick ist. Die Ausbildung solcher „monomolekularer" Schichten kann auch für den Aufbau von biologischen Membranen von großer Bedeutung sein. Es ist schon an verschiedenen Stellen darauf hingewiesen worden, daß die Zellmembranen mosaikartig aus Eiweißstoffen und Lipoiden aufgebaut sind und vom Lecithin ist gesagt worden, daß es sich an der Grenzfläche Wasser—Luft in ganz ähnlicher Weise orientiert in monomolekularer Schicht anordnet wie die Fettsäure im angeführten Beispiel an der Grenzfläche Benzol—Wasser (s. S. 41).

Von außerordentlich großer praktischer Bedeutung sind die *Adsorptionsvorgänge an der Grenzfläche flüssig-fest*. Man kann zwar hier die Oberflächenspannung nicht direkt messen, die auf Oberflächenkräften beruhende Adsorption ist aber ohne weiteres nachweisbar. Schüttelt man z. B. eine Methylenblaulösung mit einem Stoff von sehr feiner Verteilung, also von großer Oberfläche (etwa Tierkohle) und filtriert dann, so läuft das Filtrat farblos ab, weil der Farbstoff sich adsorptiv an der Oberfläche des Adsorptionsmittels angereichert hat. Adsorptionen an der Grenzfläche flüssig-fest

sind von besonderer Wichtigkeit für die präparative Biochemie. Viele biologisch wirksame Substanzen kommen in den Geweben nur in sehr kleinen Konzentrationen vor und sind in Gewebsextrakten immer von zahlreichen Verunreinigungen begleitet. Die Reinigung ist durch Adsorptionen häufig weitgehend und schonend durchzuführen, und zwar werden entweder die Verunreinigungen adsorptiv entfernt oder der zu reinigende Stoff selber adsorptiv an einer oberflächenaktiven Substanz angereichert. Meist gelingt es durch Auswaschen mit geeigneten Lösungen, durch *Elution*, die Substanz dem Adsorptionsmittel wieder zu entziehen. Eine vielfältige Anwendung hat seit den Arbeiten WILLSTÄTTERs die Reinigung von Fermenten durch Adsorption an Aluminiumhydroxyd gefunden (s. S. 257).

Die Adsorption verläuft im allgemeinen ziemlich rasch und strebt einem Gleichgewicht zu, bei dem die Geschwindigkeit der Adsorption der Geschwindigkeit der Rückdiffusion in die Lösung entspricht. Entsprechend der Gleichgewichtskonstante des Massenwirkungsgesetzes läßt sich eine *Adsorptionskonstante* ableiten, die die Abhängigkeit der Adsorption von der Konzentration der adsorbierten Substanz bei einer bestimmten Temperatur beschreibt (sog. *Adsorptionsisotherme*). Doch gilt die Adsorptionsisotherme nur in bestimmten Grenzen. Insbesondere steigt bei gegebener Oberflächengröße mit wachsender Konzentration an adsorbierbarem Stoff die adsorbierte Menge nur bis zu einem bestimmten Wert, bei dem die Oberfläche offenbar „besetzt" ist.

Die Beobachtungen über die Adsorption an einer bestimmten Grenzfläche, etwa an der von Luft gegen Wasser sind nicht ohne weiteres auf andere Grenzflächen zu übertragen. Über Adsorptionen an den Grenzflächen flüssig-gasförmig und flüssig-fest liegt ein sehr großes Beobachtungsmaterial vor, aus dem hervorgeht, daß viele in wässeriger Lösung gegen Luft sehr oberflächenaktive Stoffe an festen Grenzflächen völlig inaktiv sind und auch das umgekehrte Verhalten ist bekannt. Eine wichtige allgemeingültige Gesetzmäßigkeit drückt dagegen die TRAUBE*sche Regel* aus, nach der die Oberflächenaktivität in homologen Reihen organischer Stoffe mit der Länge ihrer Kohlenstoffkette zunimmt. Über Adsorptionen an der Grenzfläche eines aus zwei flüssigen Phasen bestehenden Systems, denen ein besonderes biologisches Interesse begegnet, liegen dagegen nur sehr spärliche Beobachtungen vor.

Für die Adsorption an festen Grenzflächen spielen elektrische Kräfte eine ausschlaggebende Rolle. Das geht vor allem daraus hervor, daß auch die Oberfläche von krystallisierenden Stoffen adsorbierende Eigenschaften hat. Während die zum Krystallgitter zusammengefügten Ionen im Inneren des Krystalls ihre Ladungen gegenseitig völlig neutralisieren, müssen an der Oberfläche gewisse Ladungsreste, etwa Restvalenzen vergleichbar, übrigbleiben, in denen man die Ursache der Adsorption erblicken kann. Dies macht es auch verständlich, daß die Möglichkeit einer Adsorption sowohl vom Charakter der adsorbierenden Oberfläche als auch von dem des zu adsorbierenden Stoffes abhängen muß. So wird z. B. der basische, also positiv geladene Farbstoff Methylenblau von dem negativ geladenen Kaolin adsorbiert, dagegen wird vom gleichen Adsorptionsmittel der saure, negativ geladene Farbstoff Eosin nicht aufgenommen. Hier handelt es sich also gar nicht um besondere Kräfte, sondern um Vorgänge, die einer chemischen Reaktion gleichzusetzen sind. Andere Adsorptionsmittel sind dagegen völlig indifferent, Kohle adsorbiert z. B. Eosin und Methylenblau in gleicher Weise. MICHAELIS hat jedoch auch diese Erscheinung nach Art einer chemischen Bindung

zu erklären versucht, indem er annimmt, daß die Kohle als ein absolut unlöslicher Ampholyt aufzufassen ist, der H- und OH-Ionen fast gleich stark bindet. Da auch die Gleichung der Adsorptionsisotherme in die des Massenwirkungsgesetzes überführt werden kann, bestehen möglicherweise zwischen den Vorgängen an Oberflächen und den eigentlichen chemischen Reaktionen gar keine prinzipiellen Unterschiede. Die Besonderheit der Adsorption liegt dann nur darin, daß die chemischen Reaktionen an einer genau festgelegten Stelle, also räumlich lokalisiert, vor sich gehen müssen.

Bei Adsorptionen an biologischen Grenzflächen handelt es sich sehr häufig um Adsorption von Elektrolyten. Dies ist insofern etwas besonderes, weil durch den elektrostatischen Zug, den entgegengesetzt geladene Ionen aufeinander ausüben, niemals ein Ion isoliert adsorbiert werden kann, es muß vielmehr stets das andere mit sich ziehen und damit die Adsorption des ersten Ions stören. So gehören die anorganischen Salze zu den schlecht adsorbierbaren Elektrolyten, sie sind sehr wenig oberflächenaktiv. Andere Elektrolyte dagegen, wie die erwähnten Farbstoffe, sind sehr gut adsorbierbar. Die Elektrolytadsorption vollzieht sich auf zwei ganz verschiedenen Wegen. Erstens als *Äquivalentadsorption*: es werden Anion und Kation in äquivalenten Mengen von der Oberfläche aufgenommen; zweitens als *Austauschadsorption*: das gut adsorbierbare Ion verdrängt ein anderes, gleichnamig geladenes Ion von der Oberfläche, es findet also ein Ionenaustausch zwischen Lösung und Oberfläche statt. Die von den Oberflächen verdrängten Ionen sind häufig Verunreinigungen, trotzdem sind aber gerade sie in vielen Fällen überhaupt erst die Ursache der Adsorption.

Die Untersuchung der Adsorption von anorganischen Salzen an Kohleoberflächen hat ergeben, daß sie sich additiv aus der des Kations und der des Anions zusammensetzt. Untersucht man nämlich die Adsorption einer Reihe von Salzen mit gleichem Anion, aber verschiedenem Kation, so läßt sich eine ganz bestimmte Reihenfolge für die Adsorbierbarkeit der Kationen feststellen und das gleiche gilt, wenn man bei gleichbleibendem Kation die Anionen wechselt, auch für sie. Die Anionenreihe lautet:

$$SO_4 < HPO_4,\ Cl < Br < NO_3 < J < SCN < OH$$

und die Kationenreihe

$$Na,\ K,\ Rb,\ Cs,\ NH < Ca,\ Mg < Zn < Al < Hg,\ Ag,\ H.$$

Die Adsorbierbarkeit steigt also von links nach rechts; H- und OH-Ionen sind am stärksten adsorbierbar, von ihnen können schon kleine Mengen an Oberflächen eine große Wirksamkeit entfalten, eine Tatsache, die mit zum Verständnis ihrer hohen biologischen Aktivität beitragen kann.

Die Reihenfolge, nach der sich Ionen auf Grund ihrer Adsorbierbarkeit anordnen lassen, findet sich auch bei anderen Vorgängen wieder, deren Richtung oder Ausmaß ional beeinflußbar ist. Zuerst hat sie Hofmeister bei der Quellung von Gelatinegallerten in Salzlösungen beobachtet (s. S. 156), daher bezeichnet man sie auch als Hofmeistersche oder *lyotrope Reihe*. Als weiteres Beispiel sei die Beeinflussung einiger Fermentprozesse durch Ionen genannt; auch hier entspricht die Wirkungsstärke der Ionen ihrer Stellung in der Hofmeisterschen Reihe.

Wenn auch bei der Adsorption von Elektrolyten theoretisch beide Ionen gleich stark adsorbiert werden müssen, so überwiegt doch gewöhnlich die Adsorption des einen Ions. Das ist zwar chemisch analytisch nicht nachweisbar, da es sich wegen des elektrostatischen Zuges der Ionen aufeinander immer nur um sehr kleine Konzentrationsdifferenzen handeln

kann. Man muß aber annehmen, daß das besser adsorbierbare Ion von der Oberfläche vollständiger adsorbiert wird, also zu einem Bestandteil der Oberfläche wird, während das schlechter adsorbierbare nur durch das besser adsorbierbare mittelbar an die Grenzfläche herangezogen wird, aber noch ein Bestandteil der Flüssigkeit bleibt. Damit bildet sich an der Grenzfläche eine *elektrische Doppelschicht* (HELMHOLTZ) aus, und diese Doppelschicht muß der Sitz eines elektrischen Potentials, des *Phasengrenzpotentials* sein.

Das Bestehen der elektrischen Doppelschicht und das Phasengrenzpotential erklären die Erscheinungen der *Elektroosmose* und der *Kataphorese*. Suspendiert man einen festen Stoff in feiner Verteilung in Wasser und schickt dann durch die Suspension einen Gleichstrom hindurch, so wandern die Stoffteilchen im elektrischen Felde, und zwar zum positiven Pol, wenn ihre Oberfläche gegenüber der Lösung negativ geladen ist, zum negativen Pol, wenn sie eine positive Ladung trägt. Diese Erscheinung heißt Kataphorese. Die Abb. 15 stellt sie schematisch dar. (*a*) ist ein festes Teilchen mit der fest anhaftenden negativen und der verschieblichen positiven Schicht (Zustand *A*). Die Kraftlinien bezeichnen die Richtung, in der der Gleichstrom fließt. Dann muß das Teilchen wegen der mit ihm fest verbundenen negativen Ladung nach rechts, die locker anhaftenden positiven Ionen nach links gezogen werden (Zustand *B*). Das Teilchen wandert also nach rechts zum positiven Pol. Die unvollständig gewordene äußere Ionenhülle wird immer wieder durch mit dem Strom herangebrachte positive Ionen ergänzt.

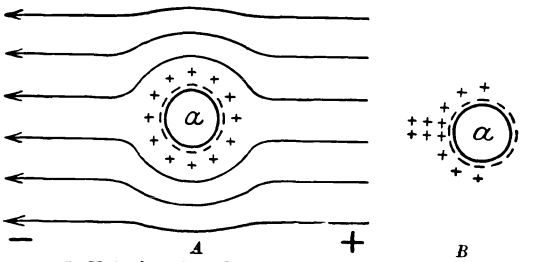


Abb. 15. Kataphoretische Wanderung. (Erklärung s. Text.) (Nach MICHAELIS.)

Bei der Elektroosmose handelt es sich darum, daß die Grenzfläche, die die elektrische Doppelschicht trägt, nicht durch bewegliche Teilchen, sondern durch eine feststehende poröse Wandung gegeben ist. Bringt man eine solche Membran in einem mit Flüssigkeit gefüllten Rohr an und schickt einen Strom hindurch, so wandert diesmal das Wasser nach dem einen oder anderen Pol. Die Verschiebung in der der Membran anhaftenden Doppelschicht ist die gleiche wie bei der Kataphorese, da aber die Membran sich nicht bewegen kann, muß das Wasser in der entgegengesetzten Richtung wandern wie die Teilchen bei der Kataphorese. Man kann sich vorstellen, daß die Wassermoleküle die entgegengesetzte Ladung wie die Membran tragen. Durch bestimmte Elektrolytzusätze, so besonders durch Säure oder Lauge, aber auch durch mehrwertige Ionen läßt sich die Ladung der Membran bzw. der festen Teilchen umkehren und damit ändert auch die Wanderungsrichtung des Wassers oder der Teilchen ihr Vorzeichen.

Diese elektrokinetischen Erscheinungen haben eine sehr große biologische Bedeutung. Durch Ionenadsorption müssen auch die biologischen Grenzflächen, die Zellmembranen, eine elektrische Ladung annehmen. Die Tatsache, daß Blut, eine Suspension von festen Teilchen, den Zellen, in einer Flüssigkeit, dem Blutplasma, sich auch außerhalb des Körpers beim Stehen erst sehr langsam entmischt, beruht wahrscheinlich allein auf der negativen elektrischen Ladung, die die Blutkörperchen gegenüber der

Blutflüssigkeit haben. Die Zellen stoßen sich also gegenseitig ab und werden dadurch in der Schwebe gehalten. Wird, wie das bei manchen Krankheiten anscheinend infolge einer veränderten Eiweißmischung im Blut der Fall ist, diese Ladung verringert, so entmischt sich das Blut beim Stehen sehr viel rascher (Senkungsreaktion s. S. 403). Auch für die Stabilität anderer Suspensionen ist die elektrische Aufladung ihrer Grenzflächen die Voraussetzung (s. S. 153).

Wir haben ferner Anhaltspunkte dafür, daß auch der Wassertransport durch Zellwandungen hindurch von der elektrischen Ladung der Membranen abhängt. So erklären sich wohl teilweise Wasserbewegungen im Körper entgegen dem osmotischen Druckgefälle, also vom Orte höherer Konzentration zu dem niederer. Man kann geradezu von einer *negativen Osmose* sprechen. Es wandert z. B. im Modellversuch aus einer Rohrzuckerlösung mit einem osmotischen Druck von 3,2 Atm. Wasser durch eine Membran in eine Sodalösung von nur 1,3 Atm. osmotischem Druck hinein. Es ist aber auch bekannt, daß die normale Osmose viel stärker sein kann als es den osmotischen Druckdifferenzen entspricht. Man kann also allgemein von einer *anomalen Osmose* sprechen. Zur Erklärung der Elektroosmose hatten wir angenommen, daß die Wassermoleküle gegenüber der Membran geladen seien. Diese Voraussetzung macht auch die Erklärung der anomalen Osmose möglich. Die Richtung, in der sich die Osmose der „geladenen" Wassermoleküle durch die Poren einer Membran vollzieht, ist dann durch den Ladungssinn der Membran und durch die Natur der auf beiden Seiten der Membran befindlichen Ionen bestimmt. Gewöhnlich verhält sich die Wandung einer Membran negativ, wenn sie mit Lösungen von ein- oder mehrwertigen Anionen oder von Alkalihydroxyd in Berührung steht; sie ist positiv, wenn sich in der Lösung drei- oder vierwertige Kationen oder Säuren befinden. Bringt man eine Membran auf der einen Seite mit Wasser, auf der anderen mit verschiedenen Salzlösungen von gleichem osmotischen Druck in Berührung, so tritt unter bestimmten Bedingungen die anomale Osmose auf. Die Einzelheiten werden durch die schematischen Skizzen der Abb. 16 deutlich. Es ist jedesmal eine Membranpore mit ihrer Ladung bzw. ihrer elektrischen Doppelschicht dargestellt. Das Wasser muß immer die entgegengesetzte Ladung wie die Membran haben. Die Zahlen hinter den Salzen bedeuten die im Osmometer beobachteten Steighöhen in mm, die gestrichelten Pfeile geben die Richtung der zu erwartenden normalen Osmose, die ausgezogenen Pfeile, die der tatsächlich erfolgenden anomalen Osmose an. Bei einer völlig normalen Osmose müßte in allen Fällen eine Steighöhe von etwa 10—15 mm beobachtet werden. Tatsächlich ist unter den Bedingungen des ersten Schemas die Osmose überall gesteigert, weil die negativ geladenen Anionen gleichsam einen Zug auf die positiv geladenen Wassermoleküle ausüben, der am stärksten ist beim dreiwertigen Zitrat, am kleinsten beim einwertigen Chlorid. Das zweite Schema zeigt, daß bei positiv geladener Porenwandung die negativ geladenen Wassermoleküle von gleichfalls negativ

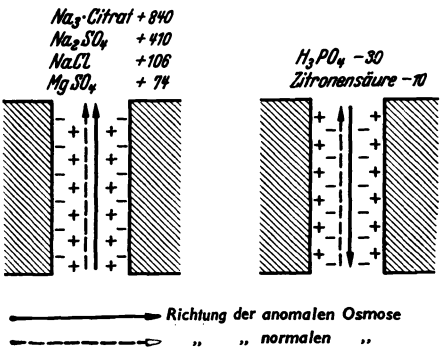


Abb. 16. Anomale Osmose. (Erklärung s. Text.) (Nach Loeb.)

geladenen mehrwertigen Anionen abgestoßen werden, es kommt zur Wasserwanderung aus den Säuren ins Wasser, zur negativen Osmose.

Die anomale Osmose ist nur eine vorübergehende Erscheinung, nach einiger Zeit stellt sich der normale osmotische Druck ein, aber es ist bemerkenswert, daß die anomale Osmose nur in verdünnten Lösungen beobachtet wird. Die höchsten Salzkonzentrationen, bei denen sie noch nachweisbar ist, liegen etwa bei m/16—m/8, sie sind also von der gleichen Größenordnung wie die Gesamtsalzkonzentration im Organismus. Dies läßt die biologische Bedeutung der anomalen Osmose besonders deutlich werden. Ihr vorübergehender Charakter widerspricht dem nicht, da Vorgänge von biologischer Bedeutung sich rasch vollziehen müssen, und es überdies auch durch den dauernden Wechsel des funktionellen Zustandes lebender Zellen schwerlich je zur Einstellung eines bleibenden Gleichgewichtes kommen kann.

G. Kolloide und kolloidaler Zustand.

Wenn in den bisherigen Ausführungen von Lösungen die Rede war, so handelte es sich immer um die Auflösung von niedermolekularen Substanzen in molekularer oder ionisierter Form, also immer nur um homogene Systeme. Die im vorigen Kapitel besprochenen heterogenen Systeme lassen im Gegensatz dazu ihren Aufbau aus mehreren Phasen ohne weiteres erkennen. Es gibt nun eine weitere Art von heterogenen Systemen, die zunächst homogen erscheinen, sich aber bei feinerer Untersuchung mit dazu geeigneten Methoden als heterogen erweisen. Da sich die beiden Phasen, aus denen sie bestehen, in sehr feiner Verteilung befinden, bezeichnet man sie als *mikroheterogene Systeme*. Daß diese Verteilung aber doch keine besonders feine sein kann, zeigen schon die Beobachtungen von TH. GRAHAM, nach denen eine Reihe von gelösten Stoffen nicht durch Membranen hindurchgehen. So erweisen sich z. B. Leim (*κόλλα*), andere Eiweißkörper und ähnliche Stoffe als nicht permeabel, GRAHAM bezeichnete sie als *Kolloide* und da er noch annehmen mußte, daß diese nicht durch Membranen hindurch diffundierenden Stoffe auch nicht krystallisieren, stellte er sie den *Krystalloiden*, die leicht diffundieren und krystallisieren als eine besondere Stoffklasse gegenüber. Die Grundlage dieser Einteilung hat sich als nicht richtig erwiesen, auch kolloide Stoffe, man denke an die Eiweißkörper, lassen sich krystallisieren und anderseits lassen sich Krystalloide so umwandeln, daß sie nicht mehr diffundieren, also kolloide Eigenschaften annehmen. Die weitere Untersuchung hat gezeigt, daß *der kolloide Zustand eine besondere Zerteilungs- oder Zustandsform der Materie ist, die durch geeignete Behandlung prinzipiell jeder Stoff annehmen kann* (WO. OSTWALD).

Wir bezeichnen ein System, in dem sich zwei Stoffe in gleichmäßiger Verteilung nebeneinander befinden, als *disperses System*, die im Überschuß vorhandene Phase als *Dispersionsmittel* und den in ihr verteilten Stoff als *disperse Phase*. Der Unterschied zwischen den verschiedenen dispersen Systemen besteht im Verteilungs- oder *Dispersionsgrad* der dispersen Phase. Schütteln wir Tierkohle mit Wasser, so bildet sich vorübergehend eine Suspension, die suspendierten Tierkohleteilchen sind die disperse Phase, das Wasser das Dispersionsmittel; die Verteilung ist *grobdispers*, da wir die einzelnen Kohlepartikel mit dem Mikroskop oder sogar mit dem bloßen Auge ohne weiteres sehen können. Lösen wir Kochsalz in

Wasser, so erhalten wir eine homogene Lösung, in der zwei Phasen nicht mehr zu unterscheiden sind: das Kochsalz bzw. seine Ionen sind *molekulardispers* verteilt. Stellen wir eine Kongorotlösung her, so zeigt uns das Mikroskop keine dispersen Teilchen, die Untersuchung mit dem Ultramikroskop ergibt aber, daß die Lösung ein heterogenes System ist und die Farbstoffteilchen als disperse Phase enthält. Hier sprechen wir von *kolloiddisperser* Verteilung. *Man bezeichnet jeden Verteilungsgrad, bei dem das Vorhandensein von dispersen Teilchen nur ultramikroskopisch nicht aber makro- oder mikroskopisch erkennbar ist, als kolloid.* Die ultramikroskopische Sichtbarkeit ist auf Teilchen von ganz bestimmter Größenordnung beschränkt, so daß wir den verschiedenen Dispersitätsgraden obenstehende Teilchengrößen zuordnen können.

Tabelle 20. Größenordnung disperser Teilchen.

Dispersitätsgrad	Teilchengröße
Molekulardispers .	< 1 mμ ($= 10^{-7}$ cm)
Kolloiddispers . .	1 — 100 mμ
Grobdispers . . .	> 100 mμ

Einige Beispiele für diese Größenordnungen:

Durchmesser des Sauerstoffmoleküls	0,16 mμ
Länge des Hämoglobinmoleküls (Pferd)	2,8 „
Durchmesser des kolloiden Goldteilchens	1—120 „
Durchmesser der roten Blutkörperchen vom Menschen .	7500 „

Die Frage, welche Natur die dispersen Teilchen eines kolloiden Systems haben, ist nicht einheitlich zu beantworten.

Anorganische Kolloidteilchen sind meist Aggregate kleinerer Moleküle und auch organische Stoffe können durch Zusammenlagerung kleinerer Moleküle kolloide Eigenschaften annehmen. So zeigt Abb. 17 schematisch den Aufbau eines Seifenteilchens. Demgegenüber stehen organische Stoffe, besonders die biologisch wichtigen hochpolymeren Naturstoffe (Eiweiß, Polysaccharide), bei denen das Kolloidteilchen sicher oft mit dem Molekül dieser Substanzen identisch ist. Dabei ist aber der bereits mehrfach erwähnten Schwierigkeit in der Definition des Molekülbegriffes bei diesen Stoffen zu gedenken (s. S. 26f.). Schreiben wir ihnen eine micellare Struktur zu, so ist die Micelle als ihre kleinste feststellbare Struktureinheit dem Molekül der niedermolekularen Stoffe zwar gleichzusetzen, wegen ihres Aufbaus aus mehreren in sich einheitlichen kleineren Bauelementen hat sie aber prinzipiell den gleichen Bau wie die anorganischen Kolloidteilchen. STAUDINGER sieht dagegen in den hochpolymeren Naturstoffen Gebilde von wohldefinierter molekularer Struktur, die als *Makromoleküle* bezeichnet werden (s. S. 28). Er hat gezeigt, daß man durch Polymerisation niedermolekularer ungesättigter Stoffe lange Fadenmoleküle aufbauen kann, die kolloidale Dimensionen erreichen. Ja solche Fadenmoleküle sind viel länger als den Angaben der Tabelle 20 entspricht. Erst bei einer Länge von etwa 300 mμ zeigen sie charakteristische kolloidale Eigenschaften und die größten hatten eine Länge von 1,5 μ. Es ist schon ausgeführt worden, daß man in den künstlich hergestellten Hochpolymeren Abbilder der hochpolymeren Naturstoffe erblicken kann. Außer Makro-

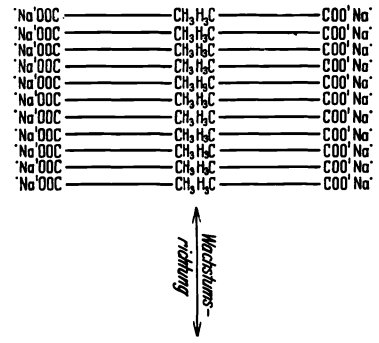


Abb. 17. Aufbau eines kolloiden Seifenteilchens.

molekülen von fadenförmiger Gestalt gibt es offenbar auch solche von kugelförmigem Bau, z. B. Glykogen und manche Eiweißkörper. Sie unterscheiden sich von den Fadenmolekülen vor allem durch das Verhalten der Viscosität (s. S. 153) ihrer Lösungen in Abhängigkeit von ihrer Konzentration. Neben den angeführten Einteilungen der Kolloide ist also auch noch die nach ihrer Gestalt in *fadenförmige und kugelförmige Kolloidteilchen* zu machen.

Die Mittelstellung der kolloiden Dispersion zwischen der grob- und der molekulardispersen Verteilung läßt die zwei Wege erkennen, auf denen kolloidale Systeme hergestellt werden können: einmal durch Erhöhung des Dispersitätsgrades, wie es z. B. bei der Herstellung einer Lösung aus festen Substanzen geschieht und zweitens durch Verkleinerung des Verteilungsgrades. Es gibt eine Reihe von Eingriffen, durch die molekulardisperse Stoffe zur Zusammenlagerung gebracht werden können, so daß schließlich Teilchen von kolloider Größe entstehen.

Je nach dem Aggregatzustand der beiden Phasen können wir acht Möglichkeiten für kolloide Systeme unterscheiden. Für jedes von ihnen sind Beispiele bekannt. Die neunte Möglichkeit gasförmig-gasförmig ist nicht zu verwirklichen, da Gase nicht getrennt nebeneinander bestehen können (Tabelle 21).

Der kolloidale Zustand und seine Besonderheiten sind von höchster biologischer Bedeutung, da die wichtigsten organischen Bausteine des Organismus, die Eiweißkörper, wegen der Größe ihres Moleküls überhaupt nur in kolloidaler Verteilung vorkommen können, aber auch andere Stoffe wie die Polysaccharide und eine Reihe von Lipoiden kommen kolloidal gelöst als Protoplasmabestandteile vor, so daß jede feinere Untersuchung der Lebensvorgänge dem kolloidalen Zustand der Zellstruktur Rechnung zu tragen hat. Dabei sind von den verschiedenen kolloidalen Systemen nur zwei biologisch wichtig, die *Suspensionskolloide* und die *Emulsionskolloide*, wobei die Bedeutung der letztgenannten überwiegt. Auf Grund der Einteilung der Tabelle 21 sollte man die disperse Phase der Suspensionskolloide in fester Form, die der Emulsionskolloide in flüssiger Form gewinnen können. Das ist in der Tat meist der Fall, doch sind besonders bei höheren Dispersitätsgraden, die sich der molekularen Verteilung nähern, Übergänge möglich. Es ist darum manchmal zweckmäßiger, eine andere Einteilung zu wählen. Manche Kolloide, und zwar im allgemeinen die Suspensionskolloide, lassen sich wesentlich leichter von ihrem Dispersionsmittel, gewöhnlich also dem Wasser, abtrennen als andere. Ihre Stabilität ist also nicht sehr groß und da sie keine große Verwandtschaft zum Wasser haben, bezeichnet man sie als *lyophobe Kolloide*. Bei den meisten Emulsionskolloiden ist die Wechselwirkung zwischen den Kolloidteilchen und dem Wasser viel inniger, sie werden deshalb als *lyophile Kolloide* bezeichnet; sie haben eine sehr große Stabilität. Dieses Verhalten bedingt auch einen gewissen Übergang zwischen den Suspensions- und den Emulsionskolloiden. Nur bei den letzteren sollten beide Phasen des Systems im flüssigen Aggregatzustand sein. Jedoch bilden viele und gerade die biologisch wichtigsten festen Stoffe (Eiweiße, Polysaccharide und Lipoide) wegen ihrer hohen Wasserbindung Lösungen,

Tabelle 21. Kolloide Systeme.

Disperse Phase	Dispersionsmittel	Beispiel
fest	fest	Legierungen
fest	flüssig	Suspensionskolloide
fest	gasförmig	Rauch
flüssig	fest	Krystallwasser
flüssig	flüssig	Emulsionskolloide
flüssig	gasförmig	Nebel
gasförmig	fest	Lava
gasförmig	flüssig	Schäume

die mehr Ähnlichkeit mit Emulsionen als mit Suspensionen haben. Die Einteilung in lyophobe und lyophile Kolloide trägt diesem Verhalten besser Rechnung.

Jedes kolloide System kann in zwei Formen auftreten, als *Sol* und als *Gel*. Wird die disperse Phase zur Ausscheidung gebracht, so bildet sich ein Gel, während man die kolloide Lösung als Sol bezeichnet. Die Teilchen eines Gels sind viel größer als die des Sols und entstehen durch Vereinigung zahlreicher Solteilchen. Manche Gele lassen sich, wenn man sie wieder mit dem Dispersionsmittel zusammenbringt, ohne weiteres in den Solzustand zurückführen *(reversible* oder *resoluble Kolloide)* oder sie gehen wenigstens durch die Einwirkung von Fremdstoffen, durch *Peptisation*, wieder in den Solzustand über. Andere Gele sind dagegen nicht wieder auflösbar *(irreversible* oder *irresoluble Kolloide)*: die Solteilchen haben sich bei der Gelbildung zu gröberen Flocken vereinigt, es kam zur *Denaturierung* (wie z. B. bei der Hitzekoagulation der Eiweißkörper, s. S. 79).

Eine besondere Kolloidform sind die *Gallerten*. Bei ihnen ist die Beziehung zwischen den beiden Phasen eines lyophilen Kolloids besonders eng, so daß man sie als Übergangsstadien zwischen dem festen und dem flüssigen Zustand ansehen kann.

Die Zwischenstellung, die der kolloide Zustand zwischen der groben und der molekularen Verteilung einnimmt, drückt sich in einer ganzen Reihe von *Besonderheiten im physikalisch-chemischen Verhalten der Kolloide* aus. Es zeigen sich aber auch typische Übergangserscheinungen, so daß manche Eigenschaften der Kolloide mit denen gröber disperser, andere mit solchen molekulardisperser Systeme übereinstimmen oder zu ihnen überleiten.

Kolloide Teilchen zeigen bei ultramikroskopischer Betrachtung die Brownsche *Molekularbewegung*, und zwar um so intensiver, je kleiner sie sind. Diese Bewegung ist keine Eigenbewegung der Kolloidteilchen, sondern beruht auf den Stößen, die die Flüssigkeits- oder Gasmoleküle durch ihre Wärmebewegung auf die Kolloidteilchen ausüben. Brownsche Bewegung zeigen außer den Kolloiden auch gröber disperse Teilchen bis zu einer Größe von etwa 5 μ.

Auf der fehlenden *Dialyse durch Membranen* beruht zwar die ursprüngliche Aufstellung des Kolloidbegriffes, aber einige Kolloide haben doch eine nachweisbare, wenn auch geringfügige Diffusion, wenn die Poren der Dialysiermembranen eine gewisse Weite aufweisen.

Von besonderem Interesse sind eine Reihe von *optischen Erscheinungen* an kolloiden Lösungen. Sie zeigen z. B. sehr häufig eine *Trübung* oder eine *Opalescenz*. Die Ursache dafür besteht darin, daß das Licht bei seinem Durchgang durch eine kolloide Lösung eine seitliche Abbeugung erfährt. Die seitliche Beugung des Lichtes ist keine besondere Eigentümlichkeit kolloidaler Lösungen, sie ist bei ihnen nur ohne weiteres erkennbar. Auf photographischem Wege läßt sich in molekulardispersen Lösungen die Beugung von Strahlen noch kürzerer Wellenlänge (ultraviolette und Röntgenstrahlen) nachweisen. Die Strukturanalyse mit Röntgenstrahlen beruht auf dieser Tatsache. Die Opalescenz ist besonders deutlich, wenn ein scharf begrenztes Lichtbündel durch eine Kolloidlösung hindurchgeht. Sein Weg gibt sich dann an einem Aufleuchten der Lösung zu erkennen (Tyndall-*Phänomen*), während das bei Lösungen von krystalloiden Stoffen oder bei reinem Wasser nicht der Fall ist. Auch die ultramikroskopische Sichtbarkeit der Kolloidteilchen beruht auf dem Tyndall-

Phänomen. Das seitlich auf die Teilchen auftreffende Licht bildet um sie herum Zerstreuungskreise, die durch helles Leuchten sichtbar werden. Man erkennt also nicht die Kolloidteilchen selber, sondern die von ihnen herrührende Beugung des Lichtes. Das von den Kolloidteilchen seitlich abgebeugte Licht ist im Gegensatz zu dem lediglich seitlich ausgestrahlten Licht polarisiert. Lichtstrahlen kurzer Wellenlänge werden stärker abgebeugt als Licht größerer Wellenlänge, so daß im TYNDALL-Kegel vorwiegend blaue und violette Strahlen enthalten sind, dagegen gehen gelbes und rotes Licht ungehindert durch die Lösung hindurch: opalescierende Lösungen erscheinen im auffallenden Licht bläulich, im durchfallenden gelblich (Glykogenlösungen!). Das TYNDALL-Phänomen ist bei Emulsionskolloiden nicht nachweisbar, weil bei ihnen die disperse Phase eine so enge Verbindung mit den Molekülen des Dispersionsmittels eingeht (s. weiter unten), daß die Brechungsunterschiede zwischen den beiden Phasen verschwinden.

Eine weitere optische Erscheinung kolloidaler Lösungen ist ihre *Farbkraft* und *Farbintensität*, die mit steigender Dispersität zunächst zu- und dann wieder abnimmt. Besonders kolloidale Metallösungen (Goldsol) zeigen eine im Verhältnis zu der in ihnen enthaltenen Stoffmenge hohe Farbintensität.

Die Kennzeichnung des kolloidalen Zustandes als eines Übergangsgebietes zwischen grob- und molekulardisperser Verteilung kommt im Schema der Abb. 18 gut zum Ausdruck.

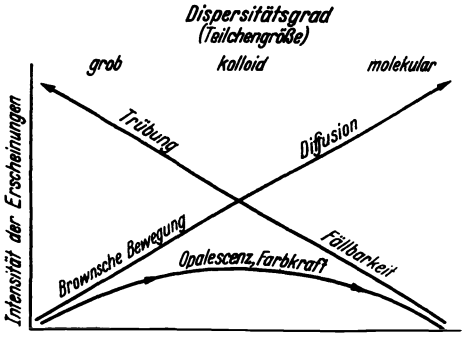


Abb. 18. Eigenschaften kolloider Systeme. (Nach Wo. OSTWALD.)

In allen Lösungen, so auch in den kolloiden, sind die kleinsten Teilchen nicht frei gegeneinander verschieblich, sondern zeigen eine gegenseitige Kohärenz. Dadurch muß eine innere Reibung oder *Viscosität* entstehen. Durch kolloide Stoffe wird im allgemeinen die Viscosität des Dispersionsmittels erhöht, bei den Suspensionskolloiden nur wenig, bei den Emulsionskolloiden dagegen in ausgesprochenem Maße: hinreichend konzentrierte Eiweißlösungen (Blutserum) sind schwer flüssig oder erstarren, wie bereits 2%ige Gelatinelösungen, vollständig. Besonders bemerkenswert sind die Unterschiede in der Viscosität von Faden- und Kugelkolloiden. Bei diesem ist sie nahezu unabhängig von der Teilchengröße, bei jenen steigt sie proportional mit der Länge der Teilchen an.

Es ist nun zunächst die Frage zu erörtern, wie überhaupt die *Stabilität kolloider Lösungen* zu erklären ist. Wir beschränken uns dabei wieder auf die Emulsions- und Suspensionskolloide, aber für die anderen kolloiden Systeme gelten prinzipiell die gleichen Verhältnisse. An sich müßte es bei der doch nicht unerheblichen Größe der Kolloidteilchen im Laufe der Zeit zu einer Vergröberung der Dispersion und schließlich zu einer grobflockigen Ausfällung der Kolloidteilchen kommen. Bei manchen Systemen ist das in gewissem Umfange nach längerer Zeit auch der Fall (s. unten), daß aber eine Stabilität überhaupt für eine gewisse Zeit bestehen kann, beruht sehr häufig einzig und allein auf der elektrischen Ladung der Kolloidteilchen, hat also den gleichen Grund wie die schon erwähnte Suspensionsstabilität des Blutes. Die elektrische Ladung

der Kolloide ist z. B. an ihrer Wanderung im elektrischen Felde, der Kataphorese, ohne weiteres nachweisbar. Allerdings gibt es auch elektrisch neutrale Kolloide, doch sollen sie, da sie biologisch wenig Bedeutung haben, nicht berücksichtigt werden.

Die Entstehung der elektrischen Ladung der Kolloide ist verschieden erklärt worden. Man kann daran denken, daß die Kolloide, die wegen der feinen Verteilung in ihren Systemen eine sehr große Oberfläche haben, als oberflächenaktive Stoffe adsorptiv wirken, also durch Ionenadsorption eine elektrische Ladung annehmen. Diese früher weitgehend vertretene Anschauung, die also mehr oder weniger unspezifische Oberflächenkräfte voraussetzt, ist wohl für die Mehrzahl der Kolloide ebensowenig richtig wie für die Erklärung der Oberflächenaktivität überhaupt. Bei sehr vielen Kolloiden, so besonders bei den Eiweißkörpern, handelt es sich vielmehr um echte Dissoziationen. Es wird ein positiv oder negativ geladenes Ion abdissoziiert, das in die Lösung übertritt, und das Kolloid hinterbleibt als *Kolloidelektrolyt*, bildet also echte Ionen, allerdings von erheblichen Dimensionen.

Eine dritte Möglichkeit für die Entstehung der elektrischen Ladung kolloider Teilchen ist die „Verunreinigung" durch Ionen, die dem Kolloid noch von seiner Entstehung her anhaften. Ein bekanntes Beispiel dafür ist die kolloidale Eisenhydroxydlösung (Liquor ferri oxydati dialysati). Fällt man eine Eisensalzlösung mit einer Base, so ist das entstehende Eisenhydroxyd in Wasser völlig unlöslich, dialysiert man dagegen eine Eisenchloridlösung gegen Wasser, so entsteht nach

$$FeCl_3 + 3\,H_2O = Fe(OH)_3 + 3\,HCl$$

ebenfalls Eisenhydroxyd, das kolloidal gelöst bleibt. Bei längerer Fortsetzung der Dialyse flockt es jedoch auch hier aus. Die Ursache für die zunächst erfolgende kolloidale Auflösung des Hydroxyds besteht darin, daß in einer Zwischenreaktion nach

$$FeCl_3 + H_2O = FeOCl + 2\,HCl$$

Eisenoxychlorid entsteht. Dies dissoziiert nach

$$FeOCl \rightarrow FeO^+ + Cl^-$$

Solange die Lösung noch Eisenoxychlorid enthält, wird das Eisenhydroxyd durch ihm beigemengte Oxychlorid-Ionen in Lösung gehalten. Das kolloide Teilchen in einer solchen Lösung besteht also aus vielen Eisenhydroxydmolekülen, denen sehr wenig Oxychloridionen beigemengt sind, die aber auf das ganze Teilchen ihre eigene positive Ladung verteilen, während das negative Cl-Ion (das *Gegenion*) in die wässerige Phase der Lösung hineindiffundiert. In dieser Weise kann ein FeO-Ion etwa 900 Hydroxydmoleküle in Lösung halten. Wird aber die Dialyse länger fortgesetzt, so bildet sich nach

$$FeOCl + 2\,H_2O = Fe(OH)_3 + HCl$$

auch aus dem Oxychlorid Hydroxyd und das gesamte Hydroxyd fällt aus. Aus diesem Beispiel wird auch klar, daß ganz außerordentlich kleine Bezirke eines Kolloids für die Entstehung seiner Ladung und damit für seine wesentlichsten Eigenschaften verantwortlich sind. Wegen der gleichnamigen Ladung, die alle Kolloidteilchen des gleichen Stoffes tragen, stoßen sie sich gegenseitig ab und bedingen dadurch die Stabilität des kolloiden Zustandes.

Das Gegenion zum Kolloidion kann sich offenbar in mehr oder weniger großer Entfernung vom Kolloidion befinden und ermöglicht damit eine mehr oder weniger große Wasserbindung oder *Hydratation der Kolloide.* Die Wasseranlagerung an die Kolloide ist als eine elektrostatische Wechselwirkung zwischen den Kolloidteilchen und den Wassermolekülen aufzufassen. Das Wassermolekül ist zwar elektrisch neutral, aber da sich Wasserstoff und Sauerstoff polar, d. h. der Wasserstoff positiv und der Sauerstoff negativ verhalten, kommt es ohne Zerfall des Moleküls zu einer ungleichen Verteilung der Ladung, zu einer „Deformierung", weil die positive Ladung auf die eine, die negative Ladung auf die andere Seite des Wassermoleküls gerückt ist, das Wasser ist ein elektrischer *Dipol.* Die Wassermoleküle lagern sich dann etwa so, wie das in Abb. 19 schematisch dargestellt ist, vergleichbar der gerichteten Adsorption an Grenzflächen (s. S. 144), um das elektrisch geladene Kolloidteilchen herum, und es entsteht die Hydratation der Kolloide. Man könnte das Hydratationswasser als „gebundenes" Wasser bezeichnen. Doch ist schon darauf hingewiesen worden, daß durch diese „Bindung" das Wasser nicht seiner Funktion als Lösungsmittel für krystalloide Stoffe entzogen wird. Die Wasserhülle um ein Kolloidteilchen hat keine konstante Dicke, sondern kann sich mit dem Ladungszustand des Kolloids bzw. durch Ioneneinwirkungen (s. unten) ändern. Der Wechsel in der Hydratation ist sehr wichtig für den Wassertransport im Körper.

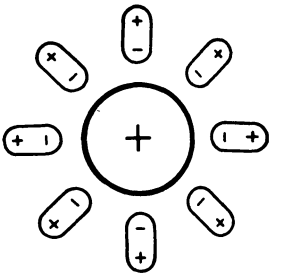


Abb. 19. Richtung der Wasserdipole um ein positiv geladenes Zentrum.

Wird die elektrische Ladung der Kolloidteilchen verringert, so verringert sich auch ihre Stabilität, bis es bei völligem Ladungsverlust zur vollständigen Ausfällung kommt. Die Ausfällung kann z. B. durch Wechselwirkung entgegengesetzt geladener Kolloide aufeinander erfolgen. So fällen sich Eiweißkörper, die wegen der Lage ihres I.P. im sauren Gebiet bei neutraler Reaktion als Anionen dissoziiert sind, also negative Ladung tragen, und positiv geladenes Eisenhydroxyd gegenseitig aus. Man macht von dieser Art der Enteiweißung oft Gebrauch, weil bei ihr keine löslichen Fremdstoffe in die zu enteiweißende Lösung hineingelangen.

Bei einer Wechselwirkung zwischen einem lyophilen und einem Suspensionskolloid tritt die gegenseitige Ausfällung der Kolloide nicht auf, wenn die Konzentration des zugesetzten lyophilen Kolloids ziemlich groß ist. Zwar bilden sich auch hier Anlagerungen der beiden Kolloide aneinander, aber da die Suspensionskolloide meist eine ziemlich geringe Teilchengröße haben, geht die Ausdehnung der entstandenen Komplexe wohl nicht über die Größenordnung kolloider Teilchen hinaus und außerdem behalten sie einen zur Stabilisierung ausreichenden Rest der ursprünglichen Ladung des hydrophoben Kolloids bzw. bei Anlagerung größerer Mengen des hydrophilen Kolloids ändert die Ladung der Teilchen sogar ihr Vorzeichen. Aber es tritt noch eine weitere bemerkenswerte Erscheinung auf. Die Behandlung mit dem hydrophilen Kolloid schützt das hydrophobe Kolloid weitgehend vor der Ausfällung, so daß man geradezu von einer *Schutzkolloidwirkung* spricht. Sie beruht anscheinend entweder darauf, daß die Teilchen des Suspensionskolloids rings von denen des hydrophilen Kolloids umhüllt werden, so daß die Neutralsalze nunmehr gleichsam auf ein hydrophiles Kolloid einwirken, oder aber es wird das hydrophobe Kolloid auf das hydrophile aufgelagert und

damit seine freie Beweglichkeit eingeschränkt. Eine Schutzkolloidwirkung üben z. B. die Eiweißkörper des Blutplasmas aus, wobei zwischen den einzelnen Eiweißfraktionen erhebliche Unterschiede bestehen: die Albumine sind viel schwächer wirksam als die Globuline, so daß sich mit den bei krankhaften Zuständen beobachteten Änderungen der Eiweißmischung auch ihre Schutzkolloidwirkung ändern muß. Mit einer Schutzkolloidwirkung dürfte wohl die erhebliche Steigerung der Löslichkeit schwer löslicher Stoffe in biologischen Flüssigkeiten in Zusammenhang stehen, wie etwa der auffallend hohe Gehalt der Milch an Calciumphosphat, vielleicht auch die abnorme Löslichkeit der Harnsäure und der Kalksalze im Blut.

Auch Neutralsalze wirken fällend auf Kolloidlösungen. Dabei zeigen Suspensions- und Emulsionskolloide bzw. hydrophile und hydrophobe Kolloide ein prinzipiell verschiedenes Verhalten. *Hydrophobe Kolloide* wie z. B. Metallsole werden schon durch geringe Mengen von Neutralsalzen entladen und ausgefällt: wenn sie positiv geladen sind durch Hydroxylionen und durch Anionen, bei negativer Ladung durch Wasserstoffionen und durch Kationen. Die H- und OH-Ionen sind besonders wirksam, die Wirksamkeit der übrigen Ionen ist wesentlich kleiner. Sie nimmt aber mit zunehmender Wertigkeit erheblich zu.

Bei der Einwirkung von H- und OH-Ionen auf hydrophile Kolloide ist bemerkenswert, daß in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration sowohl Ausflockungen als auch Quellungen hervorgerufen werden können, es kann also der Hydratationsgrad sowohl ab- als auch zunehmen. Wahrscheinlich hängt das, bei den Eiweißkörpern ist das sicherlich der Fall, mit einer Änderung des Dissoziationsgrades der Kolloidelektrolyte zusammen.

Zur Neutralsalzfällung der *hydrophilen Kolloide* sind wesentlich größere Neutralsalzmengen erforderlich als für die Ausfällung der lyophoben Kolloide, da ihre Wasserhülle den Kolloidteilchen einen weitgehenden Schutz gegen die Salzwirkung verleiht. Eine Globulinlösung wird z. B. gefällt, wenn man sie mit dem gleichen Volumen gesättigter Ammonsulfatlösung versetzt („durch Halbsättigung mit Ammonsulfat"), Albumine fallen sogar erst aus, wenn ihre Lösungen mit Ammonsulfat gesättigt werden. Offenbar kommt es zwischen den Ionen und den Kolloidteilchen zu einem Wettstreit um den Besitz des Wassers, bis bei höherer Salzkonzentration die Hydratation der Ionen soviel Wasser beansprucht und den Kolloidteilchen entzieht, daß sie durch entgegengesetzt geladene Ionen entladen werden, sich zu größeren Flocken vereinigen und ausfallen. Die Unterschiede in den Salzkonzentrationen, die zur Ausfällung verschiedener lyophiler Kolloide erforderlich sind, weisen auf die verschieden feste Bindung des Hydratationswassers hin.

Von den bisher besprochenen Wirkungen der Neutralsalze sind wesentlich verschieden diejenigen Wirkungen, die sie *in verdünnten neutralen Lösungen auf hydrophile Kolloide* ausüben. Auch dann kann eine an einer Trübung erkennbare Ausflockung eintreten, es kann aber auch das Gegenteil, eine stärkere Wasserbindung an das Kolloid, also eine Quellung, erfolgen. Die Richtung der Kolloidzustandsänderung und ihr Ausmaß hängt, wie zuerst HOFMEISTER in seinen schon früher erwähnten Versuchen gefunden hat (s. S. 146), von der Natur der zugesetzten Salze ab. Gelatinegallerten werden durch Anionen bei gleicher Konzentration in folgender Reihenfolge zur Quellung gebracht:

$$Cl < Br,\ NO_3 < J < CSN,$$

andere Anionen, und zwar Sulfat, Tartrat und Citrat entziehen der Gelatine Wasser, Acetat ist ohne jede Wirkung. Die Wirkung der Kationen ist viel weniger ausgesprochen, immerhin ergibt sich etwa die Reihenfolge

$$Li < Na < K, NH_4.$$

Die Untersuchung anderer Eigenschaften der Eiweißkörper in gequollenem Zustand oder in Lösung, wie Gelatineerstarrung, Viscosität, Beeinflussung der Löslichkeit usw. ergab ähnliche Gesetzmäßigkeiten. So nimmt z. B. die fällende Wirkung von Anionen auf Lösungen von Hühnereiweiß in der Richtung Citrat—Rhodanid ab, und zwar in der gleichen Reihenfolge, die sich für die Gelatinequellung bzw. -entquellung ergeben hat. Man sieht, daß die Anordnung der Salze die gleiche ist wie bei der Ionenwirkung auf Adsorptionsvorgänge: auch *die Neutralsalzwirkung auf hydrophile Kolloide entspricht der Stellung der Ionen in der lyotropen Reihe.*

Von großem, auch biologischem Interesse ist die Umkehr der Ionenwirkungen bei nicht neutraler Reaktion. So nimmt die Fällbarkeit von positiv geladenem Eiweiß durch Anionen in der Richtung von Acetat nach Rhodanid zu, dagegen kehrt sich bei negativer Ladung die Wirkungsstärke der Ionen gerade um. Bei stärker oder schwächer saurer Reaktion gibt es sogar alle nur denkbaren Reihenfolgen der Ionen, sog. „Übergangsreihen". Ferner ist bemerkenswert, daß bei geeigneter Mischung verschiedener Neutralsalze sich verschiedenartige Ionenwirkungen auf die Kolloide gänzlich aufheben können oder gleichartige Wirkungen zweier Ionen durch ihre Kombination unterdrückt werden. Lecithin erniedrigt die Oberflächenspannung des Wassers; setzt man zu einer Lecithinlösung ein Salz hinzu, so verringert sich in Abhängigkeit von der Salzkonzentration der Dispersitätsgrad des Lecithins und die Oberflächenspannung des Lecithinsols steigt an. Kombiniert man aber verschiedene Salze in bestimmten Konzentrationen (NaCl und $CaCl_2$ z. B. im Verhältnis 20 : 1), so bleibt in einem Bereich der gesamten Salzkonzentration von $^1/_{32}$—1 Mol die Oberflächenspannung des Lecithins nahezu unverändert, bei anderen Mischungsverhältnissen steigt sie an. Die Annahme ist naheliegend, daß die günstige Wirkung äquilibrierter Salzlösungen auf überlebende Gewebe (Ringerlösung usw. s. S. 117) durch die Ausschaltung von Kolloidwirkungen auf Grund des besonderen Mischungsverhältnisses der Salze mit zustande kommen kann.

Die Beobachtungen über die Ionenwirkungen auf Kolloide, besonders auf Eiweißlösungen sind von allerhöchster biologischer Bedeutung. Es wird später gezeigt werden, daß die Wirksamkeit vieler Fermente an Eiweißkörper gebunden ist (s. S. 246). Da Fermentwirkungen, wie schon angedeutet, ional beeinflußbar sind, liegt die Vermutung nahe, daß die Ionen auf die Eiweißkomponente des Fermentes einwirken; und wenn nicht nur die Natur der Ionen den Kolloidzustand der Eiweißkörper ändern kann, sondern die Ionenwirkung selbst auch durch geringe Reaktionsverschiebungen verändert wird, so ergeben sich damit weitgehende Möglichkeiten für die Steuerung fermentativer Vorgänge und ihre Anpassung an die jeweiligen Bedürfnisse des Stoffwechsels.

Wie soll man die Ionenwirkung auf hydrophile Kolloide, in erster Linie also auf die Eiweißkörper verstehen? Wahrscheinlich handelt es sich um die bereits oben eingehend besprochenen Veränderungen im Hydratationsgrade der Kolloide. Die Ionen sind wegen ihrer elektrischen Ladung und wegen der Dipolnatur des Wassers, also aus den gleichen Gründen wie die Kolloidteilchen, hydratisiert, und zwar um so stärker, je größer ihre Ladung und je kleiner ihr Radius ist. Die elektrische Ladung der Ionen

wirkt sich nicht nur in ihrem Hydratationsgrad, sondern auch in der Adsorption oder chemischen Bindung entgegengesetzt geladener Ionen aus. Ob ein Ion auf ein Kolloid quellend oder entquellend, lösend oder fällend wirkt, muß vom Verhältnis der Hydratisierungstendenz des Ions zu der des Kolloids abhängen. Stark hydratisierte Ionen, die auch die geringste Oberflächenaktivität besitzen, wirken daher am stärksten wasserentziehend (Anwendung der Sulfate zum Aussalzen der Eiweißkörper!).

Die *Oberflächenaktivität der Kolloide,* auf deren Mitwirkung bei der Adsorption von Elektrolyten hingewiesen wurde, verursacht aber weiterhin auch eine ungleichmäßige Verteilung von Kolloiden in ihren Lösungen. Sie führt zu einer Anreicherung des Kolloids an den Grenzflächen zwischen seiner Lösung und dem umgebenden Medium, und zwar nicht nur gegen Luft, sondern auch gegen andere Flüssigkeiten. Dabei bilden die hydrophilen Kolloide häufig feste Häutchen an den Phasengrenzflächen. Beim Schütteln von Eiweißlösungen bildet sich ein Schaum, der sich nicht wieder auflöst, weil das Eiweiß sich an der Grenzfläche von Luft und Flüssigkeit in Membranen und Fäden ausscheidet (Bierschaum, Eierschaum). Diese Häutchen werden als *Haptogenmembran* bezeichnet. Nur durch ihre Bildung ist z. B. die Emulgierung von Fett in Form feinster Tröpfchen in der Milch möglich: jedes Fetttröpfchen ist von einer Eiweißmembran, also von einem dünnen Häutchen ausgefallener hydrophiler Kolloide, umgeben, die das Zusammenfließen der Fetttröpfchen verhindert und die Emulsion „Milch" stabilisiert. Es erscheint möglich, daß auch die Bildung einer Protoplasmahaut durch Bildung einer Haptogenmembran aus dem Zelleiweiß in der Grenzfläche gegen das umgebende Medium erfolgt.

Eine weitere auch biologisch sehr wichtige Erscheinung an kolloiden Lösungen ist ihre *Alterung.* Diese besteht darin, daß die kolloiden Systeme ihre Eigenschaften nicht für unbegrenzte Zeit unverändert beibehalten, sondern allmählich eine Abnahme ihrer Ladung und damit eine Verringerung der Hydratation erfahren, so daß eine Anzahl der Kolloidteilchen zu einem größeren Komplex zusammentreten kann. Dabei braucht es nicht zu einer Ausflockung der Kolloide zu kommen, aber das ganze System ist viel weniger stabil geworden.

Eine merkwürdige Veränderung, die in kolloiden Systemen bei längerem Stehen auftritt, ist die *Synärese.* Sie besteht darin, daß hydrophile Kolloide nach geraumer Zeit eine eigenartige Entmischung zeigen, indem sich der größte Teil der dispersen Phase mit einem kleinen Teil des Dispersionsmittels als Gallerte absetzt, während der größte Teil des Dispersionsmittels eine leicht bewegliche Flüssigkeit bildet, die nur noch wenig von der dispersen Phase enthält. Es wandelt sich also ein Teil der kolloiden Lösung in eine *Gallerte* um, d. h. in ein kolloides System, das eine sehr hohe Viscosität hat und deshalb eine gewisse Stabilität der äußeren Form behält. Gallerten können ebenso wie durch synäretische Entmischung kolloider Lösungen auch durch Quellung von Kolloidteilchen erhalten werden. Die Quellung erfolgt dann oft erst bei einer bestimmten Grenztemperatur. Stärketeilchen nehmen z. B. Wasser erst oberhalb von 57 bis 58° auf und verkleistern.

Bei der Diffusion von Stoffen in eine Gallerte können sich eigenartige Reaktionen abspielen. Übergießt man eine Glasplatte mit einer bichromathaltigen Gelatinelösung, läßt diese erstarren und bringt dann einen Tropfen Silbernitratlösung darauf, so entstehen um den zunächst auftretenden Niederschlag von Chromsilber im Laufe von Tagen mit fortschreitender Diffusion der überschüssigen Silberionen in die Gallerte konzentrisch angeordnete Chromsilberniederschläge, die LIESEGANG*schen Ringe,* die durch niederschlags-

freie Zonen voneinander getrennt sind. Ähnliche Ringbildungen ergeben sich auch bei anderen chemischen Reaktionen in Gallerten. Sie haben die größte Ähnlichkeit etwa mit der Struktur der Achate, so daß für die Entstehung derartiger in der Natur vorkommender Strukturen ähnliche Diffusionen in einem halbfesten, halbflüssigen Milieu verantwortlich sein könnten. Ob solche zu einer rhythmischen Reaktionsfolge führende Diffusionen auch von biologischer Bedeutung sind, ist ebenso unklar wie die Deutung ihrer Entstehung.

Kolloidlösungen haben einen bestimmten *osmotischen Druck*. Da die Konzentration der kolloiden Teilchen in ihren Lösungen, von der die Höhe des osmotischen Druckes abhängt, wegen ihrer großen räumlichen Ausdehnung nur klein sein kann, ist auch der osmotische Druck ihrer Lösungen niedrig. Trotzdem spielt dieser *kolloidosmotische Druck* im Organismus sicher eine große Rolle. Im Blutplasma beträgt er bei einem mittleren Eiweißgehalt von etwa 7% ungefähr 25 mm Hg, also $^1/_{30}$ Atm. bei einem gesamten osmotischen Druck des Blutes von etwa 7 Atm. Und doch ist er trotz seiner Geringfügigkeit wahrscheinlich von hoher Bedeutung für die Flüssigkeitsbewegung im Körper, für die Bildung des Gewebswassers und die Wasserausscheidung in der Niere. Man nimmt an, daß das Gewebswasser gebildet wird, indem Wasser durch die Capillarwände aus der Blutbahn abgepreßt wird. Das kann aber nur der Fall sein, wenn der hydrostatische Druck in den Capillaren, also der Blutdruck, größer ist als der kolloidosmotische Druck. Das scheint in der Tat gerade der Fall zu sein.

Nun ist aber bei der Bestimmung des osmotischen Druckes von Kolloidlösungen noch eines praktisch und theoretisch wichtigen Umstandes zu gedenken. Das Kolloidteilchen ist im allgemeinen nicht in neutraler Form, sondern als Kolloidelektrolyt vorhanden. Wenn wir einen Kolloidelektrolyten, dem wir die Formel NaR geben wollen, der also die Ionen Na^+ und R^- bildet, durch eine Membran, die für das Kolloidion R^- nicht diffusibel ist, von reinem Wasser trennen, so kann wegen des elektrostatischen Zuges auch das Gegenion Na^+ nicht in analytisch nachweisbarer Menge durch die Membran hindurchtreten. Immerhin werden einige Na-Ionen durch die Membran hindurchgehen, etwa analog der Ausbildung einer elektrischen Doppelschicht bei der Ionenadsorption, und damit muß in der Membran ein elektrisches Potential entstehen.

Trennt man durch die Membran einen Kolloidelektrolyten nicht von reinem Wasser, sondern statt dessen etwa von einer Kochsalzlösung, so stellt sich ein besonderes Verteilungsgleichgewicht für das Kochsalz ein, so daß nach der Einstellung des Gleichgewichtes die NaCl-Konzentration zu beiden Seiten der Membran eine verschiedene ist. Dieses Gleichgewicht wird als DONNAN-*Gleichgewicht* bezeichnet. Wenn (I) der Zustand zu Beginn, (II) der zu Ende des Versuches ist und a und b die beiden Seiten der Membran bezeichnen, so ergibt sich das folgende Schema:

(Ia):	(Ib):	(IIa):	(IIb):
Na^+	Na^+	Na^+	Na^+
R^-	Cl^-	R^-	Cl^-
		Cl^-	

Zu beiden Seiten der Membran muß Elektroneutralität herrschen, es muß also die Zahl der Anionen gleich der der Kationen sein, also in (IIa) $[Na_a^+] = [R_a^-] + [Cl_a^-]$. Dann kann aber $[Na_a^+]$ nicht gleich $[Na_b^+]$ und $[Cl_a^-]$ nicht gleich $[Cl_b^-]$ sein: $[NaCl_a]$ und $[NaCl_b]$ sind verschieden. Es läßt sich theoretisch ableiten und experimentell beweisen, daß

$$\frac{[Na_a]}{[Na_b]} = \frac{[Cl_b]}{[Cl_a]} \tag{48}$$

ist.

Wie groß durch das DONNAN-Gleichgewicht bedingte Konzentrationsunterschiede sein können, zeigt für verschiedene Mischungen von Kongorot und Kochsalz die Tabelle 22.

Tabelle 22. DONNAN-Gleichgewicht für Kongorot und Kochsalz.

Konzentration an			
Kongorot (innen)	Kochsalz (außen)	Kochsalz innen	Kochsalz außen
vor Einstellung des		nach Gleichgewichtes	
0,01	1	0,497	0,503
0,1	1	0,467	0,524
1	1	0,33	0,66
1	0,1	0.0083	0,0917
1	0,01	0,0001	0,0099

Bei bestimmtem Mengenverhältnis der beiden Stoffe verhält sich die Membran also so, als sei sie in einer Richtung für NaCl überhaupt undurchlässig.

Biologisch noch wichtiger sind die Verteilungsgleichgewichte, wenn dem Kolloidelektrolyten ein Salz mit ungleichnamigem Kation gegenübersteht. Die Tabelle 23 gibt die Verteilung für Kongorot (NaR) und Kaliumchlorid.

Bei überwiegender Konzentration des Kolloids wird also, wenn es als Anion vorliegt, das Kation des Außenelektrolyten stark angezogen, das Anion dagegen abgestoßen.

Aus dem Bestehen der Membrangleichgewichte folgt, daß die Messung des osmotischen Druckes von kolloiden Lösungen in Gegenwart anderer Elektrolyte zu unrichtigen Werten führen muß, da der gemessene Wert weitgehend von dem jeweiligen Membrangleichgewicht abhängen muß.

Tabelle 23. DONNAN-Gleichgewicht für Kongorot und Kaliumchlorid.

vorher		nachher					
		K^+		Na^+		Cl^-	
NaR (innen)	KCl (außen)	innen	außen	innen	außen	innen	außen
0,1	1	0,5	0,5	0,05	0,05	0,5	0,5
1	1	0,66	0,33	0,66	0,33	0,33	0,66
10	1	0,90	0,10	9,2	0,8	0,1	0,90
100	1	0,99	0,01	99	1	0,01	0,99

Die DONNAN-Gleichgewichte müssen für die Erklärung der Ionenverteilung zwischen Blutplasma und Blutkörperchen, zwischen Gewebsflüssigkeit und Blutplasma sowie zwischen Zellen und Blutplasma besonders beachtet werden. Für ihre Auswirkung nur ein Beispiel: unter besonderen krankhaften Bedingungen wird vermehrt Wasser aus dem Blut in die Gewebsspalten abgeschieden, es bildet sich ein *Ödem*. Die Analyse einer solchen Ödemflüssigkeit und des Blutserums, aus dem sie entstand, ergab für die Konzentration (in Millimol pro Liter) an Na-, Cl- und HCO_3-Ionen die in Tabelle 24 angeführten Werte.

Tabelle 24. Ionenverteilung zwischen Blutserum und Ödemflüssigkeit.

Ion	Serum	Ödemflüssigkeit	Serum/Ödemflüssigkeit
Na	166,8	156,2	1 : 0,94
Cl	116,8	120,0	0,98 : 1
HCO_3	29,3	30,4	0,96 : 1

Die in der letzten Spalte berechneten Verteilungsquotienten sind für Cl- und HCO_3-Ionen nahezu gleich, der für das Na^+ hat den reziproken Wert, ein Verhalten das für das DONNAN-Gleichgewicht nach (48) gefordert wird. In ähnlicher Weise ist auch für einige Ionen das Bestehen eines DONNAN-Gleichgewichtes zwischen Blutserum und Blutkörperchen gezeigt worden, das den theoretischen Voraussetzungen etwa entspricht (s. S. 412).

Nicht alle im Körper wirklich bestehenden Ionenverteilungen sind aber anscheinend so zu erklären. Außer einer auf der Membranladung beruhenden elektiven Permeabilität für positiv oder negativ geladene Teilchen, spielen offenbar andere noch unbekannte Faktoren eine Rolle.

H. Die biologische Permeabilität.

Die biologische Permeabilität ist eines der zentralen Probleme der Biologie. Die Frage, in welcher Weise die Bau- und Betriebsstoffe in die Zellen hineingelangen und weshalb gerade diese und nicht auch andere, unbrauchbare Stoffe, ist nur die eine Seite des Problems. Die Ausscheidung von unbrauchbaren Stoffwechselprodukten aus jeder einzelnen Zelle, die Resorption von Stoffen durch die Darmwand ins Blut, die Ausscheidungsfunktion der Niere, die besondere Sekretionstätigkeit der Drüsen mit innerer und äußerer Sekretion, alle diese biologischen Funktionen haben die allernächste Beziehung zum Stoffaustausch durch biologische Membranen.

Bei der Besprechung der einfachen Diffusions- und Osmosevorgänge ist darauf hingewiesen worden, daß sie allein nicht imstande sind, die eigenartigen Permeabilitätsverhältnisse lebender Zellen zu erklären. So muß es auch bei Annahme semipermeabler Membranen rätselhaft erscheinen, weshalb der Zellinhalt eine andere ionale Zusammensetzung hat als das Blutplasma und weshalb die Zellen verschiedener Organe sich in ihrer Zusammensetzung unterscheiden. Einige in den beiden letzten Kapiteln besprochenen Erscheinungen, so besonders die Adsorptionserscheinungen an Membranen und die DONNAN-Gleichgewichte deuten nun darauf hin, daß Zusammensetzung und Eigenschaften der Zellgrenzflächen bei der Erklärung der biologischen Permeabilität eine ausschlaggebende Rolle spielen müssen. Zwar ist das Vorhandensein besonderer Grenzflächen des Protoplasmas der Zellen histologisch nicht nachweisbar, aber schon die Tatsache, daß das Protoplasma verschiedener Zellen nicht miteinander verschmilzt, kann ohne die Annahme einer Membran, die den Zellinhalt umschließt, nicht erklärt werden. Die Bildung einer solchen Membran aus den gleichen organischen Baustoffen, die auch die übrige Zelle anfüllen, wäre etwa im Sinne einer Haptogenmembran, vielleicht auch als Gelbildung auf Grund einer Synärese aufzufassen.

Es sind unzählige Versuche durchgeführt worden mit zahllosen Stoffen, an pflanzlichen und tierischen Zellen verschiedenster Herkunft über das Eindringen dieser Stoffe in die Zellen, und man hat versucht, die Beobachtungen durch Annahme ganz bestimmter Membraneigenschaften einheitlich zu erklären. Eine solche einheitliche Erklärung ist bis heute nicht gefunden. Wohl kann mit einiger Sicherheit gesagt werden, daß die Zellgrenzschichten mosaikartig aus einer oder zwei Lipoid- und einer Eiweißphase aufgebaut sind, aber da die genaue chemische Struktur der Bausteine nicht bekannt ist, fehlt eine der wichtigsten Voraussetzungen für die Herstellung künstlicher Membranen mit Eigenschaften, die denen der biologischen Membranen so weit wie möglich entsprechen. Ferner sind sehr viele der Permeabilitätsversuche an tierischen oder pflanzlichen Zellen mit Stoffen angestellt worden, die biologisch ohne jedes Interesse sind, oder es erwiesen sich Stoffe als völlig impermeabel, deren physiologische Permeabilität nicht bezweifelt werden kann, so daß offenbar die Untersuchungsergebnisse an künstlichen Membranen oder an überlebenden Zellen und Organen nicht ohne weiteres auf lebende Zellen und Organe übertragen werden können. Es sind eine Reihe von Theorien aufgestellt worden, um aus solchen Versuchen ein Abbild der Wirklichkeit zu gewinnen. Im Anschluß an die Versuche über anorganische Niederschlagsmembranen (s. S. 119) hat man auch in der Plasmahaut ein Molekülsieb gesehen, durch

dessen Poren Stoffe um so besser hindurchwandern, je geringer die Größe ihrer Moleküle ist, während Stoffe, deren Moleküle größer sind als der Porendurchmesser, nicht hindurchtreten können. Diese Theorie kann keinesfalls alle Beobachtungen erklären, da die Permeabilität der Zellmembranen sich qualitativ und quantitativ von der eines Molekülsiebes nach Art der Ferrocyankupfermembran unterscheidet.

Overton hat in grundlegenden Versuchen gezeigt, daß zwischen der Durchlässigkeit der Zellgrenzflächen für sehr viele Stoffe und der Löslichkeit dieser Stoffe in Lipoiden eine weitgehende Parallelität besteht. Nach der von ihm herrührenden *Lipoidtheorie* der Permeabilität verhält sich die Zellmembran wie ein lipoider Stoff, daher sind lipoidlösliche Stoffe permeabel, lipoidunlösliche impermeabel; je größer die Lipoidlöslichkeit ist, um so besser ist die Permeabilität. Es kommt damit ein neuer Gesichtspunkt in die Erörterung: die Löslichkeit der permeierenden Stoffe in der Zellwand. Wenn man voraussetzt, daß die Zellwand aus den gleichen Stoffen aufgebaut sein soll wie das Zellinnere, so ist, wenn die permeierenden Stoffe Zellbestandteile werden sollen, die Forderung der Löslichkeit in den Grenzflächen geradezu Voraussetzung für die Permeabilität. Aber auch für die Lipoidtheorie gelten die vorher erhobenen Einwände, nämlich, daß sie zwar das Verhalten gewisser körperfremder Stoffe gut wiedergibt, nicht aber das vieler für die Zelle wichtigen Substanzen. Vor allem kann durch die Lipoidtheorie die Aufnahme eines der wichtigsten Zellbestandteile, des Wassers, nicht erklärt werden. Nun wäre die Möglichkeit der Aufnahme von nicht lipoidlöslichen Stoffen dann erklärbar, wenn die Zellmembran außer Lipoiden auch noch andere Bausteine enthielte, die sowohl Wasser als auch wasserlösliche Stoffe zu lösen vermögen. Und das ist in der Tat, wie schon wiederholt angedeutet, auch der Fall: neben den Lipoiden sind Proteine am Aufbau der Grenzflächen beteiligt.

Wenn ein solcher Aufbau der Membran allein über die Aufnahme von Stoffen in die Zelle zu entscheiden hätte, dann müßte aber eine sehr viel größere Zahl von Stoffen aufgenommen werden können, als es tatsächlich der Fall ist. Es wäre auch trotz des Bestehens von Donnan-Gleichgewichten die von dem Blutplasma so verschiedene ionale Zusammensetzung mancher Zellen unverständlich, und es wäre unverständlich, wieso die so leicht in Wasser löslichen Ionen der anorganischen Salze überhaupt nicht oder nur elektiv, d. h. entweder die Kationen oder die Anionen, in die Zellen aufgenommen werden, wieso aber nicht oder schlecht dissoziierende Stoffe viel leichter permeieren. Diese Tatsachen weisen uns auf die Dinge zurück, die im vorhergehenden Kapitel immer wieder angedeutet wurden, auf die kolloidchemischen Eigenschaften der Zellmembranen, insbesondere auf ihre elektive Ladung und auf ihre Oberflächenaktivität. In der Tat geht auch eine Annahme dahin, daß der Durchtritt von Stoffen durch die Zellwandung sich nach ihrer vorherigen Adsorption an die Zellmembran vollzieht und daß die Geschwindigkeit des Durchtritts in weitem Umfang von dem Grade ihrer Adsorption abhängt. Von heute noch nicht zu übersehender Bedeutung sind wahrscheinlich auch chemische Reaktionen aufzunehmender Stoffe mit Bestandteilen der Membranen, die zur Bildung von Körpern mit ganz anderem Permeabilitätsvermögen führen sollten.

Keine der aufgeführten — und anderer hier nicht erwähnter — Theorien kann *alle* Erscheinungen der biologischen Permeabilität in ganz befriedigender Weise erklären, aber in ihrer Gesamtheit vermögen sie doch zusammen mit den allgemeinen Gesetzmäßigkeiten der Adsorption und

des kolloiden Zustandes sowie deren Abhängigkeit von äußeren Faktoren die Richtung anzudeuten, in der die Erklärung gesucht werden muß. Wir müssen noch hinzufügen, daß nicht nur das *Bestehen* einer bestimmten Permeabilität, sondern besonders auch ihr *Wechsel* eine unabweisliche biologische Forderung ist, wenn die Zelle den Erfordernissen der wechselnden biologischen Funktion genügen soll. Ein solcher Wechsel kann in erster Linie durch Änderungen des Kolloidzustandes der Membranbausteine hervorgerufen werden; denn wie der Zustand kolloider Lösungen durch mannigfache äußere Einwirkungen verändert werden kann, so lassen sich auch an den Zellen selber durch ähnliche Einwirkungen Änderungen der Permeabilität, und zwar reversible Änderungen, herbeiführen. Es erscheint deshalb sicher, daß die biologische Permeabilität auf dem Aufbau der Zellmembran aus Eiweißkörpern und Lipoiden beruht und daß ihre Anpassung an den jeweiligen Funktionszustand der Zelle — durch Änderung der kolloiden und elektrischen Eigenschaften der Membran — wahrscheinlich gerade durch diesen Funktionszustand gesteuert wird.

Schrifttum.

(Zum zweiten Hauptteil.)

Bolam, T. R.: The Donnan Equilibria. London 1932. — Buzágh, A. von: Kolloidik. Dresden 1936. — Höber, R.: Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe, 6. Aufl. Leipzig 1926. — Michaelis, L.: Die Wasserstoffionenkonzentration, 2. Aufl. Berlin 1922. — Oxydations-Reduktions-Potentiale. Berlin 1929. — Ostwald, Wo.: Die Welt der vernachlässigten Dimensionen, 5. und 6. Aufl. Dresden 1921. — Pauli, Wo.: Kolloidchemie der Eiweißkörper. Dresden 1920.

III. Die Wirkstoffe des Körpers.

Vorbemerkungen.

Jeder Organismus enthält eine ganze Anzahl von Stoffen, durch deren besondere chemische Struktur im Verein mit dem eigenartigen kolloidchemischen Aufbau des Protoplasmas die Leistungen der Zellen während des Lebens möglich gemacht werden. Ein Teil dieser Stoffe kann vom Körper selber gebildet werden, andere müssen ihm mit der Nahrung zugeführt werden. Da ihnen allen eine besondere biologische Wirkung zukommt, werden sie in ihrer Gesamtheit als *Wirkstoffe* bezeichnet.

Eine Zelleistung kann letzten Endes nur stattfinden auf Grund von Stoffwechselvorgängen, durch die die in den chemischen Bausteinen der Zelle gespeicherte Energie frei gemacht wird oder durch die Stoffe von hoher biologischer Wirksamkeit gebildet werden. Der Aufbau und Umbau der mit der Nahrung zugeführten Substanzen oder derjenige der zelleigenen Stoffe verläuft nicht von selber, sondern bedarf der Mitwirkung besonderer katalytischer Einrichtungen der Zelle, die als *Fermente* bezeichnet werden.

Die Tätigkeit der Fermente ist, mit Ausnahme der Verdauungsfermente, an die Zellen gebunden, sie soll aber nicht nur für die einzelne Zelle oder für ein einzelnes Organ nutzbringend sein, sondern den Zwecken des Gesamtorganismus so weit wie irgendmöglich sich anpassen und seinen Bedürfnissen entsprechen. Sie ist an sich von dem jeweiligen Zustand der einzelnen Zelle abhängig, ihr Einsatz im Dienste des Gesamtorganismus ist aber nur möglich, wenn der Körper über eine entsprechende Regulation verfügt. Diese steht ihm im Nervensystem zur Verfügung. Außer der nervösen Regulation und im Zusammenwirken mit ihr gibt es aber im Organismus auch eine Regulation durch chemische Stoffe, die im Körper selber in einigen Organen von spezifischem Bau gebildet und mit dem Blutstrom überall im Körper verbreitet werden. Diese Art der Regulation kann man deshalb der nervösen als humorale gegenüberstellen. Auch bei der humoralen Regulation werden in manchen Organen bestimmte Wirkungen hervorgerufen, die man ganz allgemein als eine Änderung ihres Funktionszustandes bezeichnen kann: spezifische Leistungen von Zellen können gefördert oder gedämpft werden, oder sie werden durch die Zufuhr dieser Stoffe überhaupt erst möglich gemacht. Man nennt solche Stoffe, die in bestimmten Organen gebildet werden und, auf dem Blutwege — humoral — weiterbewegt, in anderen Organen spezifische Wirkungen auslösen, *Hormone*.

Neben den Fermenten und den Hormonen gibt es noch eine dritte Stoffgruppe, ohne deren Mitwirkung sich eine geregelte Zellarbeit nicht zu vollziehen vermag, die *Vitamine*. Wenn die Hormone und die Fermente Stoffe sind, die im Tierkörper gebildet werden, deren Entstehung also als besondere funktionelle Leistung des Tierkörpers anzusehen ist, so sind die Vitamine notwendige Bestandteile der Nahrung. Der tierische Organismus ist nicht in der Lage, diese Stoffe zu synthetisieren. Daran ändert auch die Tatsache nichts, daß einige Vitamine nur Vorstufen derjenigen Stoffe sind, die vom tierischen Organismus gebraucht werden, daß der Körper aus diesen Vorstufen also erst die wirksamen Stoffe bildet oder bilden

kann. Aber in den Vorstufen ist das entsprechende Vitamin im wesentlichen bereits vorgebildet und geringfügige Veränderungen genügen, sie in das Vitamin umzuwandeln.

Die Besprechung der Bausteine des Tierkörpers konnte geordnet nach ihrer chemischen Konstitution vorgenommen werden, bei den Fermenten, Hormonen und Vitaminen ist das noch nicht der Fall. Zum Teil, und das gilt für die meisten Fermente und für eine große Reihe der Hormone ist ihre chemische Natur noch nicht bekannt. Die in ihrer chemischen Struktur aufgeklärten und der Synthese zugänglichen Fermente, Hormone und Vitamine gehören sehr verschiedenen Stoffgruppen an. Die Aufstellung der drei Gruppen von Wirkstoffen, die historisch durch die Art ihrer Wirkung oder ihres Vorkommens, also durch biologische Gesichtspunkte bedingt war, wird daher zweckmäßig auch vorläufig noch aufrechterhalten. Danach sind die Fermente Stoffe, die im Organismus gebildet werden und die durch ihre Anwesenheit den Aufbau und Abbau der Körperbausteine ermöglichen. Die Hormone sind ebenfalls Produkte der Zelltätigkeit; sie sind Substanzen, denen die Regulation der Funktionen auf humoralem Wege obliegt; die Vitamine schließlich sind Stoffe, die der Körper nicht zu bilden vermag, sondern die ihm mit der Nahrung von außen zugeführt werden müssen. Ihre Wirkung ist derjenigen der Hormone und der Fermente vergleichbar.

Über die Art und Weise, in der Hormone in den Ablauf des Zellgeschehens eingreifen, also über den Mechanismus ihrer Wirkung, ist so gut wie nichts bekannt; dagegen ist der Wirkungsmechanismus einiger Vitamine und Fermente in den letzten Jahren aufgeklärt worden.

Die Einteilung in Hormone, Vitamine und Fermente bringt eine gewisse Ordnung in eine Vielzahl von Stoffen von verschiedener chemischer Konstitution, von verschiedenem Angriffspunkt und von verschiedenartiger Wirkung. Aber es darf nicht übersehen werden, daß diese Grenzen keine starren sind. Es mehren sich Befunde, die uns zeigen, daß zwischen Hormonen, Vitaminen und Fermenten Wechselwirkungen der verschiedensten Art bestehen, die im einzelnen in den folgenden Kapiteln besprochen werden. Es sei hier nur darauf hingewiesen, daß Hormone und Vitamine in der gleichen Richtung, also synergistisch, wirken können, daß aber ebensogut auch antagonistische Wirkungen zwischen Angehörigen dieser beiden Stoffklassen bestehen, und es sei weiterhin angedeutet, daß bestimmte Vitamine als integrierender Bestandteil von Fermenten in die Struktur des Körpers eingebaut werden, um zu zeigen, daß die einzelnen Wirkstoffe ihre spezifische Wirkung auf ganz verschiedenem Wege entfalten können und daß die Grenzen zwischen den Vitaminen, Hormonen und Fermenten fließende sind. Denken wir ferner daran, daß eines der Vitamine (C) bei manchen Tieren entbehrlich ist, weil sie es selber zu synthetisieren vermögen, daß es für sie also gleichsam ein Hormon ist, so leuchtet die Unsicherheit in der Grenzziehung zwischen den Wirkstoffen ein.

Allen Wirkstoffen aber ist eines gemeinsam: *Ihre Konzentration in den Geweben oder die Menge, die von ihnen dem Organismus zugeführt werden muß, ist außerordentlich geringfügig, sie haben also alle eine hohe Wirksamkeit im Vergleich zu ihrer Masse.* Allerdings sind die notwendigen Mengen von Wirkstoff zu Wirkstoff sehr verschieden groß.

Schrifttum.

Ammon, R. u. W. Dirscherl: Fermente, Hormone, Vitamine und die Beziehungen dieser Wirkstoffe zueinander. Leipzig 1938. — Euler, H. von: Bedeutung der Wirkstoffe (Ergone), Enzyme und Hilfsstoffe im Zellenleben. Erg. Vitamin- u. Hormonforsch. 1 (1938).

A. Vitamine.

a) Allgemeines.

Die Entdeckung der Vitamine und die Untersuchung ihrer Wirkung gründet sich auf ernährungsphysiologische Versuche. Nachdem die energetische Bedeutung der Hauptnahrungsstoffe, der Eiweißkörper, Kohlehydrate und Fette, die Unersetzlichkeit der Eiweißkörper durch andere Nahrungsstoffe und die Notwendigkeit eines bestimmten Gehaltes der Nahrung an verschiedenen Salzen festgestellt worden war, schien die Kenntnis der zur Ernährung des menschlichen und des tierischen Organismus notwendigen und ausreichenden Stoffe abgeschlossen. Einige davon abweichende Befunde fanden keine Beachtung. Es bedeutete daher geradezu eine Revolution der Ernährungslehre, als STEPP fand, daß die Verfütterung eines an sich für die Ernährung von Ratten völlig ausreichenden aber mit Äther oder Alkohol extrahierten Nahrungsgemisches, zu schweren Wachstumsstörungen und zum Tode der Tiere führte, und daß diese Störungen durch Zulage von Neutralfetten zu der extrahierten Nahrung nicht behoben werden konnten. Auch die Verabfolgung eines Nahrungsgemisches aus weitgehend gereinigten Eiweißstoffen, Fetten und Kohlehydraten unter Zusatz der notwendigen Salze hatte die gleichen schädlichen Folgen (HOPKINS). Die auf der offenbar unzureichenden Ernährung beruhenden Störungen traten nicht auf, wenn dem extrahierten oder künstlichen Nahrungsgemisch die entzogenen Stoffe oder gewisse Extrakte zugefügt wurden. Der eigentliche Ausgangspunkt der Vitaminforschung ist die Entdeckung EIJKMANS, daß bei Hühnern durch unzureichende Ernährung neuritische Störungen auftreten (s. S. 171).

Auf diesen Feststellungen im Zusammenhang mit manchen, teilweise schon lange zurückliegenden Beobachtungen über eigenartige Erkrankungen von Menschen und Tieren, die ebenfalls auf die qualitativ unzureichende Zusammensetzung einer calorisch ausreichenden Nahrung zu beziehen waren, hat sich die Vitaminlehre aufgebaut. In groß angelegten Fütterungsversuchen mit verschiedenartig zusammengesetzten oder durch Extraktion oder Erwärmung beeinflußten Nahrungsgemischen ist der Nachweis geführt worden, daß jede Nahrung eine ganze Anzahl von Ergänzungsstoffen in meist sehr kleinen Mengen neben den Calorienträgern und den Salzen enthalten muß, wenn sie ein normales Wachstum und eine normale Entwicklung garantieren soll (HOPKINS; OSBORNE und MENDEL). Man hat diese *Ergänzungsstoffe* auch *akzessorische Nährstoffe (accessory food stuffs)* genannt, eingebürgert hat sich aber nur die Bezeichnung *Vitamine,* die auf Grund der — nur für einen Teil dieser Stoffe richtigen — Annahme ihres Stickstoffgehaltes von FUNK geprägt wurde.

Die Vitamine sind demnach Stoffe, die der Organismus nicht selbst bilden kann, sondern die in minimalen Mengen in der Nahrung enthalten sein müssen, da ihr Fehlen zu Störungen des normalen Lebensablaufes führt. Nach Zufuhr der fehlenden Stoffe müssen die Schädigungen sich zurückbilden oder ihr Auftreten verhindert werden. Es fragt sich, wie weit der Vitaminbegriff zu ziehen ist. Es besteht an sich für alle Nahrungsstoffe ein *Gesetz des Minimums,* in dem Sinne, daß sie in einer bestimmten minimalen Menge in der Nahrung enthalten sein müssen, während bei ihrem Fehlen oder bei einem zu geringen Angebot Wachstumsstörungen aber auch andere Störungen der verschiedensten Art auftreten. Was die Vitamine von

den übrigen Stoffen unterscheidet, die ebenfalls in geringen, calorisch bedeutungslosen Mengen in der Nahrung enthalten sein müssen, ist ihre spezifisch-physiologische Wirkung.

Die bei gänzlichem oder weitgehendem Fehlen der Vitamine in der Nahrung unter natürlichen oder experimentellen Ernährungsbedingungen beim Menschen und beim Tier auftretenden Krankheitserscheinungen werden als *Mangelkrankheiten* oder *Avitaminosen* bezeichnet. Die Gefahr ihres Auftretens ist in den meisten Ländern bei frei gewählter Nahrung mit wenigen Ausnahmen (Vitamin D und B) nur gering zu veranschlagen, dagegen ist mit dem allergrößten Nachdruck zu betonen, daß der Organismus in allen seinen Teilen dauernd dem regulierenden Einfluß der Vitamine unterworfen sein muß bzw. daß die Vitamine als Werkzeug des Stoffwechsels bei bestimmten biologischen Vorgängen unbedingt notwendig sind. Einige von ihnen sind als Bestandteile von Fermenten erkannt und für andere ist dies zum mindesten wahrscheinlich. Es wird zunehmend klarer, daß für ein harmonisches Zusammenspiel aller Funktionen des Körpers die Anwesenheit der Vitamine in bestimmter Menge und in einem bestimmten Mischungsverhältnis unerläßliche Voraussetzung ist. Ein nicht sehr erhebliches Abweichen von diesen Forderungen führt wohl nicht gerade zum Ausbruch einer Avitaminose, aber doch zu deutlichen Störungen des Wohlbefindens und zu einer Herabsetzung der Leistungsfähigkeit des gesamten Organismus. In der Verhütung dieser *Hypovitaminosen* und nicht im Auftreten von Avitaminosen besteht die Hauptbedeutung der Vitamine für die Volksgesundheit.

Es ist von großer Wichtigkeit, daß der Organismus Vitamine in bestimmten Organen ablagern und für Zeiten mangelhafter Zufuhr speichern kann: die Vitaminspeicherung ist relativ viel höher als die Speicherung irgendeines anderen Reservestoffes, so daß bei dem mengenmäßig geringen Vitaminbedarf unter Umständen selbst lang dauernder Vitaminmangel ohne Schaden vertragen werden kann. Aber neben dem Vitaminmangel, der schließlich zur Avitaminose führt, besteht auch die Gefahr der übergroßen Zufuhr und dadurch bedingt des Zustandes einer *Hypervitaminose*, wie sie für einige Vitamine bekannt ist. Hypervitaminosen können ebenso wie Avitaminosen oder Hypovitaminosen zu schweren Störungen führen. Ferner ist zu beachten, daß ihre Funktion in noch völlig unübersehbarer Weise mit der Zusammensetzung der Nahrung aus den einzelnen Hauptnahrungsmitteln zusammenhängt.

Die Einteilung der Vitamine gründet sich auf die bereits erwähnten Extraktionsversuche, bei denen offenbar wurde, daß sowohl durch Extraktion mit Wasser als auch mit Äther oder Alkohol den Nahrungsstoffen bestimmte Ergänzungsstoffe — und zwar jeweils verschiedene — entzogen werden können, die man als die *fettlöslichen und die wasserlöslichen Vitamine* unterschieden hat. Es hat der mühevollen, hier nicht weiter im einzelnen zu verfolgenden Arbeit vieler Forscher bedurft, und anscheinend ist nicht einmal das Ende dieses Weges erreicht, um zu erkennen, daß die wasserlöslichen und die fettlöslichen Vitamine keine in sich einheitlichen Fraktionen sind und daß zudem noch die eine der wasserlöslichen Fraktionen aus einer Vielzahl verschiedener Stoffe zusammengesetzt ist. Es ist Brauch, die einzelnen Vitamine entweder mit großen Buchstaben zu bezeichnen und die komplexe Natur einer Fraktion durch kleine Indexziffern anzugeben oder die Bezeichnung eines Vitamins nach seiner Wirkung vorzunehmen. Es ergibt sich dann, unter Auslassung der für die menschliche

Physiologie weniger wichtigen oder unwichtigen bzw. in ihrer Existenz noch nicht hinreichend gesicherten Stoffe die Einteilung nach Tabelle 25. Die Tabelle enthält auch die chemischen Namen für die Vitamine, deren Konstitution bekanntgeworden ist.

Die Auffindung der Vitamine war und ist nur durch den Tierversuch möglich gewesen, und die Prüfung und Auswertung ihrer Wirksamkeit hat auch, trotzdem für die Bestimmung einiger Vitamine bereits chemische oder physikalische Methoden vorliegen, immer wieder auf den Tierversuch zurückzugreifen. Die Auswertung eines Vitamins erfolgt in der Weise, daß den Versuchstieren eine Kost verabfolgt wird, die außer dem zu prüfenden alle übrigen Vitamine in ausreichenden Mengen enthält. Man kann dann entweder feststellen, wie groß die Zugabe an dem zu prüfenden Vitamin sein muß, um das Auftreten der charakteristischen Ausfallserscheinungen zu verhindern oder man kann ermitteln, wie groß die Vitaminzulage sein muß, um eine experimentell erzeugte Avitaminose wieder zum Verschwinden zu bringen.

Tabelle 25. Einteilung der Vitamine.

Vitamin	Bezeichnung nach der Funktion	
	I. Fettlösliche Vitamine:	
A	Antixerophthalmisches Vitamin *(Axerophthol)*	
D	Antirachitisches Vitamin *(Calciferol)*	
E	Antisterilitätsvitamin *(Tocopherol)*	
K	Antihämorrhagisches Vitamin *(Phyllochinon)*	
	II. Wasserlösliche Vitamine:	
B_1	Antineuritisches Vitamin *(Aneurin; Thiamin)*	
B_2	Wachstumsvitamin *(Lactoflavin)*	Vitamin-B_2-Komplex
	Pellagraschutzstoff (PP-Faktor) *(Nicotinsäureamid)*	Vitamin-B_2-Komplex
B_6	Pellagraschutzstoff der Ratte *(Adermin)*	Vitamin-B_2-Komplex
	Antianämisches Vitamin *(„extrinsic factor")*	Vitamin-B_2-Komplex
C	Antiskorbutisches Vitamin *(Ascorbinsäure)*	
H	Hautvitamin	

Um die Wirkung der Vitamine quantitativ erfassen zu können, hat man zu einer Zeit als ihre Konstitution noch nicht bekannt war, den Begriff der „Vitamin-Einheiten" aufgestellt, die jeweils durch die Erzielung eines bestimmten biologischen Effektes definiert waren. Nachdem nunmehr aber die Konstitution der meisten Vitamine aufgeklärt ist, bezeichnen die *„Internationalen Einheiten" (I.E.)* die Wirkung einer bestimmten Menge eines reinen Vitamins oder Provitamins (s. Tabelle 26).

Tabelle 26. Vitamineinheiten.

Vitamin	1 I.E. ist gleich
A	0,6 γ β-Carotin
B_1	3 γ Aneurinhydrochlorid
C	50 γ l-Ascorbinsäure
D	0,025 γ krystallisiertes Vitamin D_2

b) Vitamin A (antixerophthalmisches Vitamin, Axerophthol).

Die beim Fehlen des Vitamins A auftretenden Wachstumsstörungen bzw. die Gewichtsabnahme junger Ratten, die früher zu der Bezeichnung dieses Vitamins als „Wachstumsvitamin" geführt hatte, sind unspezifische Symptome, die auch beim Fehlen anderer Vitamine oder auch ganz anderer Nahrungsstoffe ohne Vitamincharakter beobachtet werden. Die eigentlichen Mangelerscheinungen sind fast alle als Veränderungen des Epithels im Sinne einer Verhornung aufzufassen. So findet sich bei der Ratte eine ganz charakteristische Veränderung der Scheidenschleimhaut im Sinne einer Proliferation und Verhornung, die mit den Erscheinungen des Oestrus (s. S. 221) große Ähnlichkeit hat *(Kolpokeratose)*. Auch die

für den Vitamin-A-Mangel besonders kennzeichnenden Veränderungen der Hornhaut, die bei Versuchstieren, die aber auch bei kleinen Kindern bei Ernährung mit Magermilch und Margarine in Hungergegenden verschiedentlich beobachtet worden sind, beruhen auf Epithelveränderungen der Hornhaut. Da die Epithelien der Drüsen, so auch die der Tränendrüsen ebenfalls von den Veränderungen betroffen werden, trocknet die Hornhaut aus, es treten Infektionen auf, die zunächst zu oberflächlicher *(Keratomalacie)*, später zu tieferer Schädigung der Hornhaut *(Xerophthalmie)* und zur Erblindung führen (Abb. 20). Das erste, schon frühzeitig auftretende Symptom eines Mangels an Vitamin A ist die (nicht erbliche) *Nachtblindheit (Hemeralopie)*, die auf einer Störung in der Regeneration des Sehpurpurs beruht. Eine weitere Funktionsstörung des Auges zeigt sich in einer Veränderung der Farbenempfindlichkeit; das Gesichtsfeld für Gelb ist eingeengt, ebenfalls das für Blau und Rot, außerdem überschneiden diese beiden Felder sich.

Abb. 20. Ausgeheilte Keratomalacie mit Erblindung des linken Auges. (Nach BLOCH.)

Die Netzhaut hat von allen Organen relativ den höchsten Gehalt an Vitamin A. Bei Vitamin-A-Mangel ist er bei Ratten und anscheinend auch beim Menschen stark vermindert, wird aber durch Zufuhr von Vitamin A offenbar sehr rasch wieder ergänzt. Die Beobachtungen über das sehr frühzeitige Auftreten der Nachtblindheit bei Vitamin A-Mangel machen es sehr wahrscheinlich, daß das Vitamin A für die Funktion des Sehpurpurs nötig ist. In der Tat wollte WALD gefunden haben, daß der Sehpupur *(Rhodopsin)* die Vereinigung eines Eiweißkörpers mit einer als *Retinen* bezeichneten prosthetischen Gruppe ist. Rhodopsin sollte bei Belichtung in Eiweiß und Retinen zerfallen und das Retinen bei völliger Ausbleichung des Sehpurpurs in Vitamin A umgewandelt werden. Leider sind neuere Befunde mit diesen Vorstellungen unvereinbar. Reine Lösungen des gebleichten Sehpurpurs enthalten kein Vitamin A, außerdem findet sich das Vitamin nicht in der Sinneszellenschicht der Retina, sondern in den Leitschichten (KRAUSE und SIDWELL). Die eigentlichen Zusammenhänge zwischen dem Vitamin A und den Vorgängen beim Sehen sind also noch nicht geklärt.

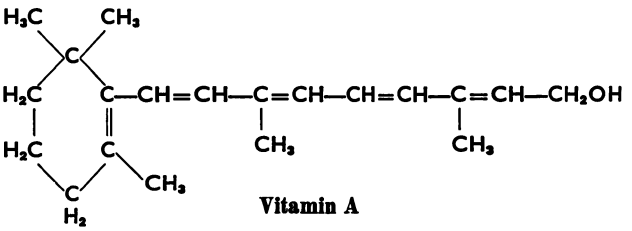
Der Wirkungsmechanismus des Vitamins ist noch ungeklärt. Da man nach reichlichen A-Gaben einen vermehrten Gehalt von Purinen im Gewebe findet, die als Baumaterial für Zellkerne angesehen werden, kann man annehmen, daß es bei der Zellvermehrung eine Rolle spielt. Die oben beschriebenen Epithelveränderungen, die sich auch in abnormer Trockenheit der Haut und einer Herabsetzung der Schweißdrüsenfunktion, in Abschilferungen der Epithelien in Blase und Urethra, in Störungen der Funktion von Tränen- und Talgdrüsen, ja sogar der Magendrüsen mit Herabsetzung der Salzsäurebildung äußern, beleuchten *seine allgemeine Bedeutung für die Erhaltung der Funktion epithelialer Gewebe*. Daher auch die Bezeichnung „*Epithelschutzvitamin*". Auch für den normalen Ablauf der Oxydationsvorgänge scheint das Vitamin A notwendig zu sein: der Sauerstoffverbrauch von Leberschnitten avitaminotischer Tiere, der stark herabgesetzt ist, wird durch Zusatz des Vitamins erhöht. Voraussetzung dafür ist die Gegenwart von Hämineisen. Fernerhin bestehen zwischen Vitamin A und Fettstoffwechsel Beziehungen, da bei seinem Mangel das Fettgewebe schwindet, nach seiner Zufuhr die Fettdepots wieder aufgefüllt werden. Ein Zusammenhang besteht auch insofern, als das Vitamin selbst aus dem

Darm nur bei Gegenwart von Fetten, die Provitamine nur bei Anwesenheit von Gallensäuren resorbiert werden können.

Durch einen Mangel an Vitamin A werden ähnliche Symptome hervorgerufen wie durch eine zu große Zufuhr von Vitamin D (s. S. 190), bei zu großer Zufuhr von A treten umgekehrt Erscheinungen des Mangels an D auf. Außerdem besteht anscheinend ein Antagonismus zum Vitamin C. Das A-Vitamin ist ein direkter Antagonist des Thyroxins: Thyroxin hebt die Wachstumswirkung auf, und anderseits wird die Vergiftung mit Schilddrüsenhormon und seine sonstigen Wirkungen durch Zufuhr von Vitamin A gehemmt.

Das Vitamin A kommt im Pflanzenreich als solches wahrscheinlich nicht vor, sondern in einigen Vorstufen, die man als *Provitamine* bezeichnet. Die Provitamine gehören alle in die Klasse der Carotine (s. S. 54); es sind *α-, β- und γ-Carotin* sowie *Kryptoxanthin*. Sie werden durch ein Ferment *Carotinase* in der Leber in das Vitamin umgewandelt. Die Wirksamkeit des Fermentes ist an die Gegenwart des Schilddrüsenhormons Thyroxin gebunden. Die Bedeutung der Leber für den Stoffwechsel des Vitamins A geht auch daraus hervor, daß in diesem Organ die Speicherung der Provitamine und des Vitamins erfolgt. Der Vorrat der Leber ausreichend mit Vitamin A oder Carotinen ernährter Menschen hält für etwa 6 Monate vor. Die Umwandlung der Carotine in das Vitamin wird nicht durch die Carotinzufuhr sondern durch den Vitaminbedarf des Körpers geregelt. Im allgemeinen ist daher der Carotingehalt der Leber größer als der an Vitamin A.

Das Vitamin A ist ein Alkohol. Da den verschiedenen Provitaminen außer der Polyenkette nur der β-Ionon-Ring gemeinsam ist (s. S. 54), kommt dem Vitamin A die folgende Formel zu:



Vitamin A

Seine chemische Synthese ist kürzlich gelungen (KUHN und MORRIS).

Das Vitamin A kann an der alkoholischen Gruppe verestert sein. In dieser Form kommt es zu einem großen Teil in der Natur vor. Die Esterform ist biologisch wirksamer als der freie Alkohol. Außer dem oben angeführten Vitamin A, das als A_1 bezeichnet wird, gibt es noch ein Vitamin A_2, das um ein —CH=CH— in der Seitenkette länger ist. Es ist bisher nur bei Fischen gefunden worden.

Der Vergleich der Vitamin-Formel mit den Formeln der Carotinoide, die Provitaminwirkung haben, zeigt, daß aus dem β-Carotin durch hälftige Spaltung unter Aufnahme von 2 Molekülen Wasser 2 Moleküle Vitamin A entstehen müssen, die anderen Provitamine dagegen nur je 1 Molekül Vitamin liefern können. Die Angabe, daß auch die biologische Wirksamkeit des β-Carotins etwa doppelt so groß wie die der anderen wirksamen Carotinoide ist, ist aber nicht unwidersprochen geblieben.

Der Gehalt einiger Nahrungsmittel an Vitamin A geht aus der Tabelle 27 hervor. Die reichste Quelle des Vitamins ist also der Lebertran. Die Trane aus verschiedenen Fischen sind sehr verschieden wirksam, am stärksten der Heilbutttran. Sehr häufig geht der Vitamin- bzw. der Carotingehalt eines Nahrungsmittels der Intensität seiner Färbung parallel. So enthält gelbe Butter (Fütterung mit Grünfutter) viel mehr Provitamin und Vitamin als hell gefärbte (Stallfütterung). Immer trifft das aber nicht zu: die gelbe Farbe des Eidotters beruht wesentlich auf dem als Provitamin unwirksamen Lutein, die Farbe der Tomaten auf dem ebenfalls unwirksamen Lycopin.

Tabelle 27. Vitamin-A-Gehalt verschiedener Nahrungsmittel[1].

Nahrungsmittel	I.E. in 100 g
Dorschlebertran .	100000
Heilbuttlebertran .	5000000
Kalbsleber	2100
Leber verschiedener Tiere	5000—20000*
Karotten	2000-4000, 10000*
Spinat	2000-6000, 10000*
Kopfsalat	2500, 10000*
Grünkohl	1000, 10000*
Grüne Bohnen . .	50—950, 600*
Apfelsinen	500
Bananen	400
Eigelb.	2300—5000
Butter	1000—4500
,, Sommer . .	3000—8000*
,, Winter . .	2500—4000*
Kuhmilch	180—320

Die Prüfung und Auswertung des Vitamin-A-Gehaltes von Nahrungsmitteln oder Vitaminpräparaten erfolgt entweder durch den Wachstumstest oder den Kolpokeratosetest. Der chemische Nachweis geschieht durch die Carr-Price*sche Reaktion,* die im Auftreten einer Blaufärbung besteht, wenn das Vitamin in Chloroform-Lösung mit Antimontrichlorid versetzt wird. Unter bestimmten Voraussetzungen kann die Reaktion auch zur quantitativen Bestimmung des Vitamins angewandt werden. Die Entstehung der Avitaminose bei der Ratte kann verhindert bzw. ihre Erscheinungen beseitigt werden durch tägliche Zufuhr von 2,5 γ β-Carotin, von α- und γ-Carotin sowie von Kryptoxanthin sind 5 γ nötig. Der mittlere tägliche Bedarf des Menschen wird mit etwa 2—3 mg Vitamin A (=2500 I.E. Vitamin A bzw. 5000 I.E. Carotin) angegeben.

c) Gruppe der B-Vitamine.

Die Erforschung der Physiologie der wasserlöslichen Vitamine geht aus von der Beobachtung Eijkmans, daß bei ausschließlicher Verfütterung von poliertem Reis Hühner an Krämpfen und Lähmungserscheinungen erkranken; das Krankheitsbild ist als „Polyneuritis gallinarum" bezeichnet worden. Ganz ähnliche Erscheinungen lassen sich mit derselben Ernährung auch an vielen anderen Tieren hervorrufen. Zu Versuchszwecken am besten geeignet sind Tauben. Die Bedeutung dieser Beobachtungen liegt darin, daß sie eine Brücke schlugen zu einer Krankheit, der *Beriberi*, die in ostasiatischen Ländern, in denen Reis das Volksnahrungsmittel ist, in ausgedehntem Maße vorkommt, und die sich unter anderem ähnlich wie bei den Versuchstieren auch durch neuritische Störungen zu erkennen gibt. Man fand bald, daß alle Ausfalls- und Krankheitserscheinungen durch Verfütterung von Reiskleie oder von Hefe zu beseitigen waren. Es mußte sich demnach bei der Geflügelpolyneuritis und bei der menschlichen Beriberi um Störungen infolge unzureichender Ernährung handeln. Die wirksame Substanz wird, da sie in dem oberflächlichen Silberhäutchen des Reiskorns sitzt, beim Polieren der Körner entfernt.

[1] Die Angaben dieser und die der folgenden Tabellen 28—30, 32 u. 34 sind zusammengestellt nach Lunde: Vitamine in frischen und konservierten Nahrungsmitteln, Berlin 1940, und nach Stepp-Kuehnau-Schroeder: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung. 4. Aufl., Stuttgart 1939. Die mit * versehenen Zahlen in Tabelle 27 sind Untersuchungen von Scheunert entnommen.

Außer den neuritischen Erscheinungen zeigen sich bei den Versuchstieren andere Gesundheitsstörungen, so bleiben Ratten im *Wachstum* zurück. Die neuritischen und die Wachstumsstörungen beruhen auf verschiedenen Wirkstoffen, da beim Erwärmen wirksamer Extrakte auf 120° unter Druck die Wirkung auf die Krampfzustände verloren geht, die Wachstumswirkung aber erhalten bleibt. Damit sind aber die Ausfallserscheinungen noch nicht erschöpft. Bei Verfütterung einer Kost, die das „antineuritische Vitamin" aber nicht das „Wachstumsvitamin" enthält, zeigen sich bei Ratten eigenartige entzündliche Veränderungen der Haut, verbunden mit einem Ausfall der Haare und einer schollenartigen Abschuppung der Epidermis. Ähnliche Erscheinungen sind bei einer *Pellagra* genannten Erkrankung des Menschen bekannt, die in südlichen Ländern und in manchen Gegenden Nordamerikas gar nicht selten vorkommt. Schließlich hat sich zeigen lassen, daß in dem Vitamin-B-Komplex noch ein Faktor enthalten ist, der für den normalen Verlauf der *Blutbildung* erforderlich ist, und es ist wahrscheinlich, daß sich außerdem noch Wachstumsfaktoren für die Ratte und für die Taube in ihm finden, die sich durch ihr Verhalten gegen Hitze und gegen Alkali voneinander unterscheiden, aber für die menschliche Physiologie anscheinend keine Bedeutung haben.

Bei geeigneter Versuchsanordnung können diese so außerordentlich verschiedenen Symptome im Tierversuch isoliert hervorgerufen werden. Das hat zunächst zur Annahme, dann zur Abtrennung und Identifizierung und schließlich zur Synthese einer ganzen Anzahl durch biologische Wirkung und chemische Konstitution voneinander verschiedener B-Vitamine geführt, die als Vitamine B_1—B_7 bezeichnet werden, wozu noch der *Pellagraschutzstoff* des Menschen *(PP-Faktor)* und mehrere keine Buchstabenbezeichnung tragende Faktoren kommen.

1. Antineuritisches Vitamin B_1 (Aneurin; Thiamin).

Das beim Fehlen des Vitamins B_1 auftretende Krankheitsbild der Beriberi ist außer durch die schon erwähnten *neuritischen Störungen* gekennzeichnet durch die Ausbildung von Ödemen, sowie durch schwere *Veränderungen der Herzfunktion.* Charakteristisch ist ferner eine erhebliche Zunahme des Fettgehaltes im Blut, eine *Lipämie*, die offenbar auf Wechselbeziehungen zwischen dem Vitamin B_1 und der Nebennierenrinde beruht; denn diese erfährt bei Fehlen des Vitamins eine erhebliche Vergrößerung.

Als weitere Auswirkung des Mangels an Vitamin B_1 ist bei den Ratten eine Genschädigung gefunden worden, die aber erst in der übernächsten Generation manifest wird. Ferner ist als Wirkung des Vitamins B_1 zu erwähnen die Aufrechterhaltung des normalen Tonus der Magen-Darm-Muskulatur und seine Notwendigkeit für die Resorption im Darm, besonders für die der Fette (VERZÁR).

Die neuritischen Erscheinungen und die mangelhafte Herzfunktion beruhen auf einer *Störung des Kohlehydratstoffwechsels* im Zentralnervensystem und im Herzen; diese Störung zeigt sich auch im Auftreten eines Intermediärproduktes des Kohlehydratstoffwechsels, der Brenztraubensäure, im Blute. Im Harn und im Blute kann ferner α-Ketoglutarsäure nachgewiesen werden (SIMOLA). Die Störung im Kohlehydratstoffwechsel betrifft, darauf weist schon das Auftreten der Brenz-

traubensäure hin (s. S. 340), den Endabbau des Zuckers. Von den verschiedenen Teilen des Zentralnervensystems haben den größten Kohlehydratbedarf das Großhirn und die basalen Ganglien. Die Atmung von Schnitten aus dem Gehirn beriberikranker Tiere ist abnorm niedrig, und ihre Herabsetzung verläuft parallel der Schwere der cerebralen Störungen. Auch der respiratorische Quotient (R.Q.) (s. S. 324) des Gehirngewebes ist als Ausdruck der gestörten Zuckerverbrennung abnorm niedrig. Zusatz von Vitamin B_1 steigert den Sauerstoffverbrauch und gleichzeitig auch den R.Q., bewirkt also eine Steigerung des Kohlehydratumsatzes (*Katatorulin-Test;* PASSMORE, PETERS und SINCLAIR). Auch im Gesamtorganismus steigert nach Versuchen an normalen Ratten B_1 die Oxydationen. Wie im Gehirn so scheint auch im Herzmuskel und in der Niere die Verbrennung des Zuckers die Mitwirkung des Vitamins B_1 zu erfordern. Die Beziehungen zwischen dem Vitamin B_1 und dem Kohlehydratstoffwechsel werden auch aus vielen anderen Beobachtungen offenbar. So ist der Bedarf an diesem Vitamin um so höher, je größer der Kohlehydratgehalt der Nahrung ist; es wird demnach beim Kohlehydratumsatz Vitamin B_1 verbraucht. Umgekehrt sinkt der Bedarf beim Ersatz der Kohlehydrate durch Fett. Mit diesen Befunden steht in Zusammenhang, daß die Höhe der Zufuhr an B_1 auch von der Größe der Stoffwechselvorgänge abhängt. Wird die Intensität des Stoffwechsels z. B. durch Schilddrüsensubstanz gesteigert, so steigt auch der Bedarf an Vitamin B_1 und genau so wirken u. a. erhöhte körperliche Arbeit, Steigerung der Außentemperatur und fieberhafte Erkrankungen.

Nach LOHMANN und SCHUSTER ist das Co-Ferment der Carboxylase (s. S. 249) die Pyrophosphorsäureverbindung des Vitamins B_1. Damit ist die Notwendigkeit des Vitamins B_1 für den Kohlehydratstoffwechsel der Hefezelle geklärt; unter seiner Mitwirkung vollzieht sich die Decarboxylierung der Brenztraubensäure zu Acetaldehyd. Der Abbau der Brenztraubensäure vollzieht sich aber im tierischen Organismus mit Sicherheit auf anderem, noch nicht genau bekanntem Wege, so daß über den Wirkungsmechanismus des Vitamins B_1 mit Sicherheit noch nichts gesagt werden kann. Im Stoffwechsel des Vitamins B_1 scheint die Leber eine bedeutende Rolle zu spielen, da beim Versuchstier nach Zufuhr von B_1 ihr Gehalt an B_1 und an Co-Carboxylase sofort ansteigt.

Die Abhängigkeit der notwendigen Vitamin-B_1-Zufuhr von den verschiedensten funktionellen Bedingungen ist von größter praktischer Bedeutung. Im allgemeinen ist zwar der Gehalt der normalen menschlichen Nahrung an Vitamin B_1 ausreichend, aber schon bei überwiegender Kohlehydratkost (vor allem in Gestalt von Weißbrot und Zucker) braucht das nicht mehr der Fall zu sein. So haben manche Diätformen, wie sie in Krankenhäusern bei den verschiedensten Krankheiten verabfolgt werden, einen viel zu geringen Gehalt an Vitamin B_1, ja sogar die normale Krankenhauskost ist häufig in bezug auf Vitamin B_1 unterwertig. Dazu kommt noch als weiteres Gefahrenmoment die Zerstörung des Vitamins im Darm bei Magen- und Darmstörungen. Da bei einem Vitaminmangel aber auch Magen- und Darmstörungen auftreten können, verstärken sich Ursache und Wirkung gegenseitig. Eine Speicherung des Vitamins erfolgt in Herz und Leber, in zweiter Linie im Muskel. Auch bei absolutem Mangel verschwindet es wohl als Ausdruck seiner Lebensnotwendigkeit nicht völlig aus den Geweben.

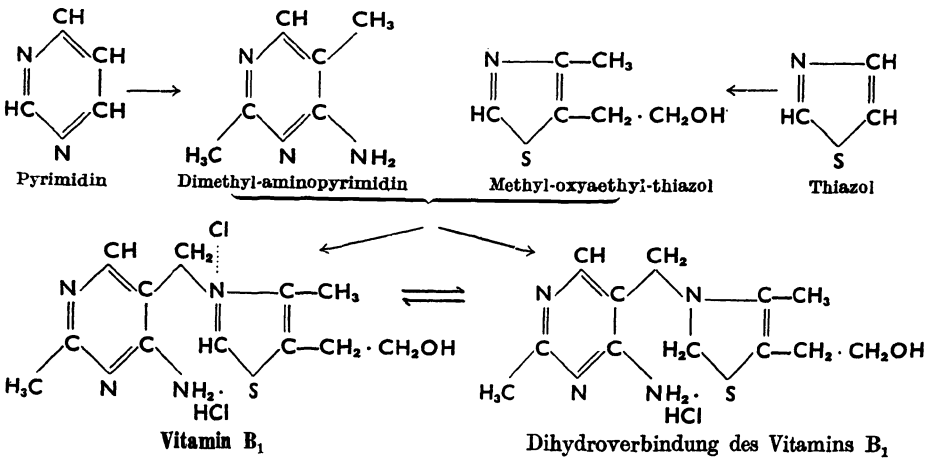
Zwischen dem Vitamin B_1 und anderen Vitaminen und Hormonen bestehen enge Wechselbeziehungen. So verstärkt eine vermehrte Zufuhr an Vitamin A die Symptome des Mangels an B_1. Anderseits ist aber das Vitamin B_1 ebenso wie A ein Antagonist des Thyroxins und des Vitamins D. Über die Beziehungen von B_1 zur Nebennierenrinde s. S. 201.

Der tägliche Mindestbedarf des Menschen hängt nach dem oben gesagten von vielen Faktoren ab (unter anderem von Zusammensetzung der Nahrung, Außentemperatur, Körpertemperatur), er beträgt etwa 900 γ (= 300 I.E.), doch dürfte die optimale Zufuhr, die auch funktionellen Belastungen gewachsen ist, etwa 1—2 mg erreichen.

Tabelle 28. Vitamin-B_1-Gehalt verschiedener Nahrungsmittel.

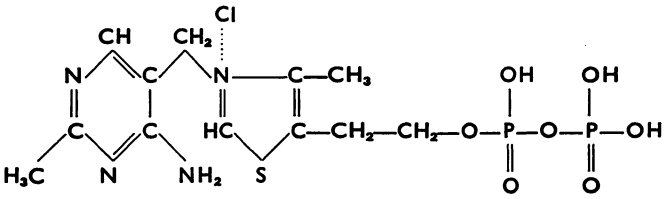
Nahrungsmittel	I.E. in 100 g	Nahrungsmittel	I.E. in 100 g
Schweinefleisch	200—500	Radieschen	6—60
Schweineniere	230	Kartoffeln	30—50
Gekochter Schinken	175	Blumenkohl, gekocht	30
Rindsleber	150	Grüne Bohnen	25—30
Leberwurst	100		
		Weizen, Vollkorn	160
Eigelb	100	Weizen, Keimling	1000
Kuhmilch	17—25	Weizenvollkornbrot	100
Käse	10—20	Weizenbrot, 60% Ausmahlung	15
Linsen, getrocknet	130—230	Roggen, Vollkorn	100
Haselnüsse	110—130	Roggen, Keimling	300
Walnüsse	70—100	Roggenvollkornbrot	70
Getrocknete Backpflaumen	70	Roggenbrot, 65% Ausmahlg.	35
Spinat	20—70	Brauereitrockenhefe	600—2300
Tomaten	40		

Der Gehalt einiger wichtiger Nahrungsmittel an Vitamin B_1 geht aus der Tabelle 28 hervor. Dabei ist zu beachten, daß im allgemeinen durch das Kochen der Gehalt an B_1 etwa auf die Hälfte herabgesetzt wird.



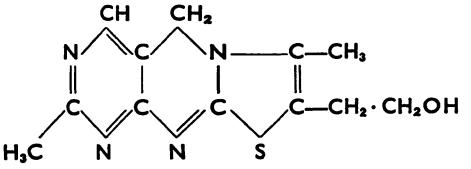
Die Chemie des Vitamins B_1 ist kürzlich nach jahrzehntelangem Bemühen aufgeklärt worden. Nachdem sein Gehalt an Stickstoff und Schwefel schon seit einigen Jahren bekannt und auch seine Isolierung in krystallisierter Form gelungen war (JANSEN und DONATH), ist nunmehr der eigenartige Aufbau des Vitamins als eines Derivats des Pyrimidins und des Thiazols durch den Abbau und die Synthese sichergestellt worden (WINDAUS; GREWE; WILLIAMS; ANDERSAG und WESTPHAL). Das krystallisierte Produkt ist das Dichlorid des Vitamins. Auch das Vitamin B_1 hat Alkoholcharakter, daneben wegen seines N-Gehaltes stark basische Eigenschaften. Es unterscheidet sich ferner von den übrigen Vitaminen durch seinen Schwefelgehalt. Der Schwefel ist in einem Thiazolring enthalten. Das Vitamin B_1 ist das erste bisher in der Natur aufgefundene Thiazolderivat.

Die Pyrophosphorsäureverbindung des Aneurins, die Co-Carboxylase, hat die folgende Formel:



Co-Carboxylase

Das Vitamin ist selbst völlig farblos und fluoresciert nicht, es geht aber bei vorsichtiger Oxydation in einen gelben, intensiv fluorescierenden Farbstoff über, der chemisch nicht einheitlich ist und noch mindestens die gleiche Wirksamkeit hat wie das Vitamin. Ein anderer Farbstoff, der von KUHN aus der Hefe isoliert wurde und ebenfalls durch Oxydation aus Aneurin entsteht, ist das *Thiochrom*. Durch Aufnahme von 2 H-Atomen, also durch Reduktion, entsteht das Dihydrovitamin. Auf einem derartigen Wechsel zwischen oxydierter und reduzierter Form (Vitamin B_1 $\rightleftharpoons$ Dihydroprodukt) beruht wahrscheinlich seine biologische Bedeutung.



Thiochrom

Die Auswertung der Wirksamkeit des Vitamins B_1 erfolgt meist an beriberikranken Tauben, neuerdings auch an jungen Ratten, bei denen sich durch B_1-freie Ernährung eine Sinusbradykardie entwickelt. Durch eine einmalige Injektion des Vitamins lassen sich die Symptome der Beriberi in wenigen Tagen und für einige Zeit völlig beseitigen. Die Dauer der Heilwirkung bei der Taubenberiberi und auch bei der Beseitigung der Bradykardie geht der Vitaminmenge parallel. Der tägliche Vitaminbedarf der Taube beträgt etwa 2 γ des Vitamin-Dihydrochlorids. Die chemische Bestimmung kann durch Umwandlung in Thiochrom erfolgen, ferner durch die colorimetrische Auswertung der Rotfärbung, die beim Versetzen der Vitaminlösungen mit Diazobenzolsulfosäure in carbonathaltiger Natronlauge auftritt.

2. Vitamin-B_2-Komplex.

Verfüttert man an Versuchstiere eine Nahrung, die überhaupt gänzlich frei ist von den Vitaminen der B-Gruppe, so treten außer den verschiedenen Symptomen der Beriberi auch noch andere Anzeichen für eine qualitativ unzureichend zusammengesetzte Nahrung auf. Es sind von diesen die Wachstumsstörungen, die Anämie und die Pellagra schon oben erwähnt worden. Alle diese verschiedenen Ausfallserscheinungen beruhen aber nicht auf dem Fehlen eines einzigen weiteren Faktors, da es gelingt durch geeignete Behandlung der Nahrung die verschiedenen Ausfallserscheinungen auch isoliert hervorzurufen, d. h. allein die Wachstumsstörungen oder die Pellagra oder aber die Anämie, so daß damit die uneinheitliche Natur des „Wachstumsvitamins B_2", wie es noch vor kurzem bezeichnet wurde, klar wird. Es sind heute mit Sicherheit 3, wahrscheinlich sogar 5 B_2-Faktoren bekannt, die sich chemisch und biologisch unterscheiden lassen.

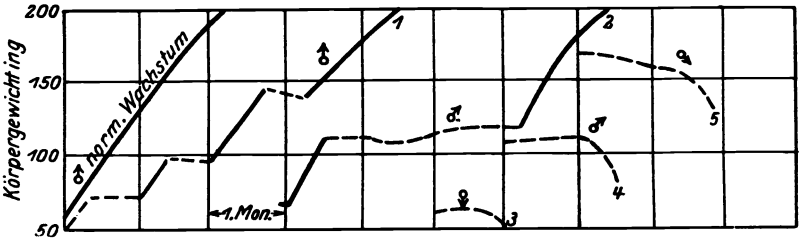


Abb. 21. Wachstumskurven von Ratten bei normaler und B-Vitamin-freier Nahrung. —— Vollwertige Kost. – – – Vitamin-B-freie Kost.

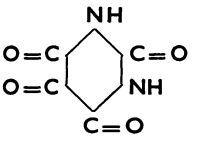
Von diesen sind für die menschliche Physiologie und Pathologie wichtig das (eigentliche) *Wachstumsvitamin B_2 (Lactoflavin)*, der *Pellagraschutzstoff (PP-Faktor)* und das *antianämische Vitamin*. Man faßt diese verschiedenen Faktoren und noch einige andere, weil sie stets gemeinsam vorkommen, als den *Vitamin-B_2-Komplex* zusammen. Diese Zusammenfassung ist auch biologisch gerechtfertigt; denn es hat sich gezeigt, daß jeder der Teilfaktoren des Komplexes zwar isoliert seine spezifische Wirkung in beschränktem Maße ausüben kann, daß sie aber erst dann vollständig ist, wenn die anderen Faktoren gleichzeitig anwesend sind. Die Ursache für dieses eigenartige Verhalten ist noch völlig ungeklärt. Die gemeinsame Wirkung der Teilfaktoren macht es aber verständlich, daß sich zwar beim Versuchstiere die Symptome des isolierten Mangels eines der Faktoren hervorrufen lassen, daß aber beim Menschen die Krankheitszeichen oder Ausfallserscheinungen bei einer B_2-Avitaminose kaum auf das alleinige Fehlen des einen oder anderen Faktors bezogen werden können.

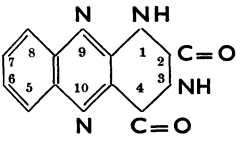
α) Wachstumsfaktor (Vitamin B_2 im engeren Sinne, Lactoflavin).

Die reine B_2-Avitaminose äußert sich im Tierversuch (Ratte, Huhn) lediglich als Wachstumsstillstand (Abb. 21), daneben können allerdings anscheinend noch gewisse Hautveränderungen auftreten.

Für die meisten Vitamine kann bisher noch nicht mit Sicherheit oder überhaupt nicht angegeben werden, in welcher Weise und an welcher Stelle sie in das Getriebe des Organismus eingreifen, für das Vitamin B_2 ist dies dagegen völlig geklärt: ebenso wie das Vitamin B_1,

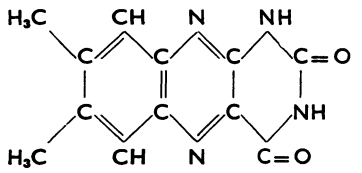
das Aneurin, dient es dem Körper zum Aufbau von Fermenten. Diese Fermente sind durch eine rötlich- oder grünlich-gelbe Farbe ausgezeichnet. Da sie für den Ablauf bestimmter Oxydationsvorgänge im Gewebe notwendig sind, werden sie als *gelbe Oxydationsfermente* bezeichnet (s. S. 291). Ihre Wirkung beruht darauf, daß sie reversibel oxydiert und reduziert werden können: die reduzierte und oxydierte Form bilden ein sog.

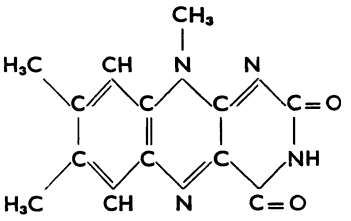

Alloxan

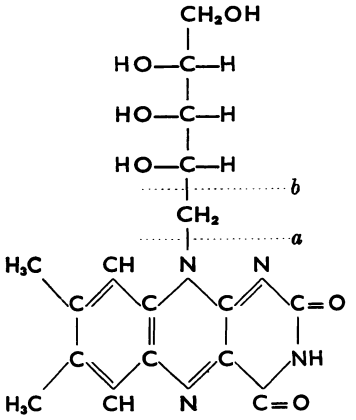

Alloxazin

Iso-Alloxazin

reversibles „*Redox-System*" (s. S. 280). In den gelben Fermenten ist das Lactoflavin an o-Phosphorsäure und an Eiweiß, zum Teil auch noch an Adenylsäure gebunden (s. S. 291).


Lumichrom


Lumiflavin


Lactoflavin

Weiterhin spielt das Flavin anscheinend als freies Lactoflavin, also nicht an Eiweiß gebunden, wahrscheinlich ebenso wie das Vitamin A eine wichtige Rolle bei den Sehvorgängen in der Netzhaut. Es geht durch Belichtung in einen „Photokörper" unbekannter Struktur über, der den Sehnervenreiz auszulösen scheint, und oxydativ immer wieder in Lactoflavin zurückverwandelt wird.

Die Auffindung und Isolierung des Vitamins B_2 ging von der Beobachtung aus, daß alle wirksamen B_2-Präparate unabhängig von ihrer Herkunft eine gelbe Farbe und eine gelbgrüne Fluorescenz haben und daß

ihre biologische Wirksamkeit der Farbstärke parallel geht. Man hat derartige wasserlösliche, in der Natur weit verbreitete Farbstoffe als *Lyochrome* oder *Flavine* bezeichnet, und sie nach dem Organ, aus dem sie gewonnen werden als Lacto-, Ovo- und Hepatoflavin benannt. Wahrscheinlich sind alle diese Stoffe identisch, so daß es nur *ein* natürlich vorkommendes Flavin gibt, das den Namen *Lactoflavin* trägt. Es wurde zuerst aus Milch isoliert, wobei man aus 5400 l Molke 1 g gewonnen hat.

Das Lactoflavin ist eine Verbindung der Pentose d-Ribose mit einem heterocyclischen Ringsystem, dem Iso-Alloxazin. Es wird auch als *Riboflavin* bezeichnet.

Aus dem Vitamin B_2 entsteht — anscheinend im Darm — durch Anlagerung von Phosphorsäure sein Phosphorsäureester. Diese Veresterung ist die erste Stufe der Umwandlung in die gelben Oxydationsfermente. Die Veresterung im Darm wird durch Vergiftung der Tiere mit Jodessigsäure verhindert (Verzár und Laszt). Solchen Tieren muß man, um Wachstumsstillstand zu vermeiden, Lactoflavinphosphorsäure zuführen.

Tabelle 29. Vitamin-B_2-Gehalt verschiedener Nahrungsmittel.

Nahrungsmittel	γ Lactoflavin in 100 g
Schweineleber	2500—3700
Ochsenleber	1000—2500
Schweinefleisch	500
Kalbfleisch	300—375
Ochsenfleisch	200—300
Eier	250
Milch	175—260
Spinat	250—375
Tomaten	195—240
Blumenkohl	100—150
Karotten	75—125

Bei Belichtung mit sichtbarem und ultraviolettem Licht wird die Kohlehydrat-Seitenkette abgesprengt, und es entsteht in alkalischer Lösung das *Lumiflavin* (6.7.9-Trimethyl-isoalloxazin), in saurer Lösung *Lumichrom*, das 6.7.-Dimethylalloxazin. Dies Verhalten zeigt, daß das Lactoflavin die Kohlehydratseitenkette in Stellung 9 enthalten muß. Aus dem Lactoflavin entsteht also durch Spaltung bei *a*) das Lumichrom, bei *b*) das Lumiflavin, die beide keine Vitaminwirkung mehr haben, offenbar, weil ihnen die Möglichkeit der Bindung an Phosphorsäure fehlt.

Das Lactoflavin konnte auch durch chemische Synthese gewonnen werden. Ebenso auch eine Reihe von Flavinen mit anderen Kohlehydratkomponenten, von denen aber nur das d-Xylose- und das l-Arabinose-Derivat eine geringe physiologische Wirkung haben, wenn sie gleichzeitig wie das Lactoflavin in den Stellungen 6 und 7 methyliert sind.

Das Vitamin B_2 kommt in allen Zellen pflanzlicher und tierischer Organismen vor. Über seinen Gehalt in einigen Nahrungsmitteln unterrichtet die Tabelle 29. In den meisten Nahrungsmitteln findet es sich als „gelbes Ferment" (s. S. 291), lediglich die Milch und die Netzhaut enthalten freies Lactoflavin. Die Netzhaut ist im übrigen bei manchen Tieren das relativ lactoflavinreichste Gewebe des Körpers.

Das Lactoflavin wird nach seiner Veresterung mit Phosphorsäure im Darm resorbiert und dann in den Organen, vor allem in der Leber, an Eiweiß gebunden, also in gelbe Fermente umgewandelt.

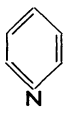
Der Bedarf des Menschen an Lactoflavin ist schwer anzugeben, da eine allein auf dem Fehlen von B_2 beruhende Avitaminose im Sinne von Wachstumsstörungen beim Menschen nicht bekannt ist; die Notwendigkeit von B_2 für den Aufbau von gelben Fermenten besteht davon abgesehen natürlich ohne Einschränkung. Die optimale Zufuhr an B_2 wird auf täglich 2—4 mg geschätzt. Diese Menge ist im allgemeinen in der Nahrung meist noch überschritten.

Die Auswertung geschieht an jungen Ratten, die etwa 4 Wochen lang ohne Vitamin B_2 ernährt worden sind und keine Gewichtszunahme mehr erfahren. Als Einheit dient die Menge, die bei täglicher Verabreichung in 30 Tagen eine Gewichtszunahme von 40 g bewirkt. Für das reine Lactoflavin sind das etwa 8—10 γ. Bei Prüfung von lactoflavinhaltigen Nahrungsmitteln ergibt sich ein wesentlich geringerer Bedarf, da seine Wirkung durch andere Bestandteile der Nahrung offenbar verstärkt wird. Als chemische Bestimmung dient die colorimetrische Messung des bei Belichtung in alkalischer Lösung aus dem Lactoflavin entstehenden Lumiflavins.

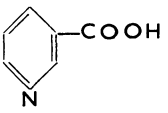
β) Pellagraschutzstoffe.

Pellagraschutzstoff des Menschen (PP-Faktor; Nicotinsäureamid). Die menschliche *Pellagra*, die anscheinend nicht nur in südlichen Ländern, so besonders in den Südstaaten der Vereinigten Staaten in größerem Umfange vorkommt, sondern auch in abgeschwächter Form in Mitteleuropa häufiger beobachtet wird, ist ebenfalls vor allem durch Hautveränderungen gekennzeichnet (Abb. 22), und deshalb zunächst auf die gleiche Ursache wie die Rattenpellagra zurückgeführt worden. Doch treten bei der menschlichen Pellagra, wenn die Kranken dem direkten Sonnenlicht ausgesetzt werden, weitere Krankheitserscheinungen wie Erbrechen, Durchfälle, ja sogar geistige Störungen auf. Für die Entstehung der menschlichen Pellagra ist das Fehlen eines von den Vitaminen B_2 und B_6 verschiedenen *PP-Faktors (pellagra preventive factor)* verantwortlich. Dieser PP-Faktor konnte als *Nicotinsäureamid* erkannt werden:

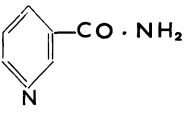
Abb. 22. Veränderungen an den Händen bei Pellagra. (Nach MOLLOW).



Pyridin



Nicotinsäure



Nicotinsäureamid

Da das Nicotinsäureamid ein Bestandteil von Fermenten ist, die an den Vorgängen der biologischen Oxydation beteiligt sind, leuchtet die Notwendigkeit seiner Zufuhr ohne weiteres ein.

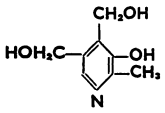
Der tägliche Bedarf des Menschen an Nicotinsäureamid wird auf 50 bis 100 mg geschätzt. Über den Gehalt der einzelnen Nahrungsmittel an Nicotinsäure bzw. Nicotinsäureamid liegen erst wenige Bestimmungen vor Die Tabelle 30 enthält einige der gefundenen Werte.

Tabelle 30. Gehalt einiger Nahrungsmittel an Nicotinsäure und Nicotinsäureamid.

Nahrungsmittel	mg in 100 g
Ochsenleber	10—25
Schweineleber	12
Schweineniere	7
Ochsenfleisch	5
Schweinefleisch. . . .	3—5
Weizenvollmehl . . .	5
Reis	2,5
Kartoffel	1

Pellagraschutzstoff der Ratte (Adermin). Wenn aus der Gruppe der B-Vitamine nur B_1 und B_2 in der Nahrung enthalten sind, so entwickeln sich bei der Ratte neben dem Wachstumsstillstand weitere Symptome, von denen die Rötung, Schwellung und Schuppenbildung an der Haut der Pfoten, der Nase und der Ohren schon erwähnt sind. Man bezeichnet das Krankheitsbild als *Rattenpellagra.* Zu seiner Behebung ist die Zufuhr eines als Vitamin B_6 bezeichneten Faktors erforderlich.

Die chemische Natur des Vitamins B_6, des *Adermins*, ist kürzlich von R. KUHN aufgeklärt und durch die Synthese bewiesen worden. Es ist ein Pyridinabkömmling, und zwar 3-Oxy-4.5-di-[oxymethyl]-2-methylpyridin:



Adermin

Da beim Menschen verschiedenartige Beschwerden, wie Nervosität, Schlaflosigkeit, Magenschmerzen, Schwächezustände und Gehbeschwerden durch Adermin erfolgreich bekämpft werden können, ist die Wichtigkeit dieses Faktors auch für den Menschen wohl als erwiesen anzusehen.

γ) Antianämisches Vitamin.

Bei der Rattenpellagra beobachtet man meist neben den Hautveränderungen eine Abnahme der roten Blutkörperchen. Diese Anämie beruht anscheinend auf dem Fehlen eines weiteren Faktors. Sein Mangel oder der eines anderen ihm ähnlichen bewirkt auch beim Menschen das Auftreten einer eigentümlichen Anämieform, der *perniziösen Anämie* (BIERMER*sche Krankheit*).

Es hat sich gezeigt, daß für die normale Entwicklung der roten Blutkörperchen u. a. ein auf das Knochenmark wirkender „Reifungsstoff" nötig ist, der zur Weiterdifferenzierung der unreifen Erythrocyten sowie zur Unterdrückung der Bildung von Zellen des megalocytären Typs erforderlich ist (CASTLE). Ohne diesen Stoff bleibt also die Blutbildung auf embryonaler Stufe stehen. Gleichzeitig werden Erythrocyten in verstärktem Maße zerstört, so daß die perniziöse Anämie außer durch die Abnahme der Erythrocyten im Blute durch das Auftreten unreifer Zellformen gekennzeichnet ist. Man hat den Reifungsstoff als *Hämamin (Anahämin)* bezeichnet. Er entsteht im Magen oder Duodenum aus einem mit der Nahrung zugeführten thermostabilen Stoff von Vitamincharakter, dem *Hämogen („extrinsic factor")* und einem thermolabilen, fermentartigen Stoff, der von der Magenschleimhaut gebildet wird, dem *Hämopoetin („intrinsic factor").* Die Reaktion zwischen diesen beiden Stoffen kann auch außerhalb des Körpers erfolgen. Das blutbildende Prinzip ist nur in fertiger Form, also als Hämamin resorbierbar, wird aber

dann wieder in Hämogen zurückverwandelt und als solches vor allem in der Leber gespeichert. Je nach dem Bedarf des Organismus wird es durch einen „intrinsic factor" der Leber, *die Hämogenase*, in Hämamin umgewandelt. Wenn nach dem Tode in der Leber größere Mengen fertiges Hämamin gefunden werden, so sind diese postmortal entstanden.

Die Entstehung der Anämien kann sowohl durch das Fehlen des Hämogens als auch des Hämopoetins bedingt sein. Der Mangel an Hämopoetins führt zur „perniziösen Anämie". Der Fortschritt in der Erforschung des antianämischen Vitamins beruht weitgehend auf der Entdeckung, daß diese schwere, sonst unheilbare Krankheit durch Verfütterung großer Lebermengen bzw. durch Leberextrakte geheilt werden kann. Das gleiche Resultat hat aber auch die Zufuhr von Magensaft oder wirksamen Magenextrakten.

Das Hämogen findet sich besonders in der Leber und in der Hefe, in geringen Mengen auch in der Muskulatur und im Eiereiweiß. Die chemische Natur und der Mechanismus der Wirkung des antianämischen Vitamins sind noch ungeklärt.

Neben der perniziösen Anämie gibt es weitere Anämieformen beim Menschen, die ebenfalls bei mangelhafter Zusammensetzung der Nahrung auftreten, in ihrem Entstehungsmechanismus aber noch wenig geklärt sind.

d) Vitamin C (antiskorbutisches Vitamin, l-Ascorbinsäure).

Schon seit Jahrhunderten ist als *Skorbut* eine Krankheit bekannt gewesen, die bei längerem Fehlen von frischem Gemüse oder Obst in der Nahrung oft epidemieartig ausbrach und die deshalb bei längeren Seereisen fast regelmäßig die Besatzung der Schiffe heimsuchte, aber auch in belagerten Festungen, bei den Insassen von Gefängnissen, im Weltkriege auch in Gefangenenlagern nicht selten auftrat. Wenn auch die heilende Wirkung mancher Pflanzen und Früchte (besonders von Kiefernadelextrakten und Citronen) ebenfalls schon frühzeitig aufgefunden und ausgenutzt worden ist, so hat doch erst der Tierversuch völlige Klarheit über diese Krankheit gebracht und ihren direkten Zusammenhang mit der unzureichenden Zusammensetzung der Nahrung erwiesen.

Das auffälligste Krankheitszeichen beim Skorbut sind Blutungen und Entzündungen des Zahnfleisches, aber nur da, wo Zähne vorhanden sind. Aber auch Blutungen an vielen anderen Stellen des Körpers, in erster Linie unter der Haut, sowie in der Muskulatur besonders der Waden (s. Abb. 23), bei Säuglingen und kleinen Kindern unter dem Periost der langen Röhren- und der Schädelknochen (MÖLLER-BARLOW*sche Krankheit*) gehören zu den skorbutischen Erscheinungen. Am wachsenden Knochen ist die Tätigkeit der Osteoblasten und damit die Knochenneubildung gestört, die Knochen werden daher brüchig und sind sehr schmerzhaft. Alle diese Ausfallserscheinungen beruhen auf dem Fehlen des wasserlöslichen Vitamins C. Ein von Skorbut befallener Organismus ist außerordentlich anfällig für eine Reihe von schweren Infektionskrankheiten, so daß man den Skorbut selbst zeitweilig als Infektionskrankheit angesehen hat. In Deutschland ist der eigentliche Skorbut ziemlich selten, in anderen Ländern werden dagegen gelegentlich noch Skorbutepidemien beobachtet, aber sog. „präskorbutische Zustände" treten besonders bei Kindern in den Frühjahrsmonaten als Schmerzen am Schienbein und als Zahnfleischblutungen gar nicht so selten auf.

Mit dem menschlichen Skorbut fast identische Erscheinungen lassen sich bei Meerschweinchen erzeugen, wenn man sie ausschließlich mit Körnerfutter ernährt (HOLST und FRÖLICH). Eigenartigerweise erkrankt neben dem Meerschweinchen und dem Menschen nur noch der Affe an Skorbut. Alle übrigen Tiere können, soweit bisher bekannt, den skorbutverhütenden Stoff selber synthetisieren, und zwar in der Leber.

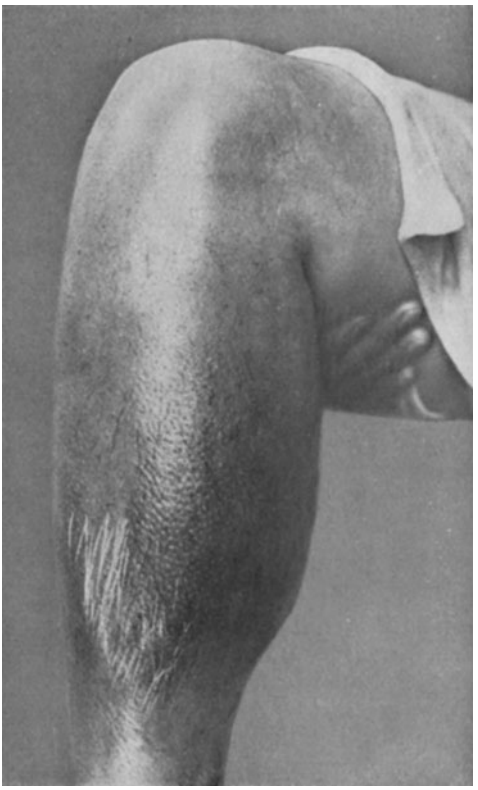


Abb. 23. Hautveränderungen und Schwellungen des Unterschenkels durch Blutungen in der Tiefe bei Vitamin C-Mangel. (Nach SALLE.)

Das Vitamin findet sich in allen Zellen, und zwar im Plasma diffus verteilt. Die in den einzelnen Organen gefundenen Werte liegen, wie die in Tabelle 31 angeführten, für das Rind gültigen Werte zeigen, in ganz verschiedenen Größenordnungen. Auch bei vielen anderen Tieren, die ebenso wie der Ochse das Vitamin C selbst synthetisieren können, also nicht auf seine Zufuhr angewiesen sind, findet sich in bezug auf Größenordnung und Verteilung der Werte ein ganz entsprechendes Verhalten.

Es ist eine bemerkenswerte Tatsache, daß sich das Vitamin C in größter Menge in einer Reihe von hormonbildenden Organen findet, so besonders in Hypophyse, Nebenniere und Corpus luteum. Man hat daraus geschlossen, daß es in irgendeiner Weise für die Bildung der Hormone notwendig ist. In der Tat setzt z. B. im Follikel des Ovariums erst nach seiner Umwandlung zum Corpus luteum eine starke Vermehrung des Vitamins ein und wenn es fehlt oder in zu geringer Menge zugeführt wird, treten Störungen in der Bildung des Gelbkörperhormons auf.

Beim Menschen und bei den ebenfalls auf die Zufuhr der Ascorbinsäure angewiesenen Affen und Meerschweinchen finden sich wesentlich niedrigere Werte, aber der allgemeine Verteilungsplan scheint der gleiche zu sein, wie ihn die Tabelle 31 zeigt, wenn es nicht durch ungenügende Vitaminzufuhr mit der Nahrung zu einer weitgehenden Vitaminverarmung des Körpers kommt. Ein solcher Zusammenhang zwischen Zufuhr und Speicherung macht es auch verständlich, daß im Harn Ascorbinsäure nicht in nennenswertem Betrage ausgeschieden wird. Nach einer einmaligen sehr großen Gabe (bis zu 2 g) wird aber die Ausscheidung in einigen Stunden nachweisbar. Gibt man täglich kleinere, aber den Bedarf übersteigende Mengen, so tritt eine Vitaminausscheidung erst nach einigen

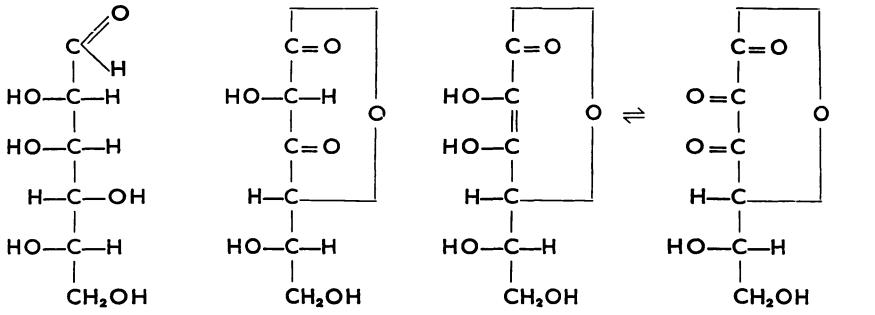
Tagen auf. Die Dauer der Latenzperiode kann als Maß für die Vitaminverarmung des Körpers angesehen werden.

Das Vitamin C konnte zuerst aus der Rindernebenniere, dann aus grüner Paprika isoliert werden (SZENT-GYÖRGYI). Seine Konstitution

Tabelle 31. Gehalt an Ascorbinsäure in verschiedenen Organen vom Rind (GIROUD).

Organ	mg Ascorbinsäure in 100 g Gewebe	Organ	mg Ascorbinsäure in 100 g Gewebe
Rückenmark	6,50	Magen	6,30
Gehirn, weiße Substanz	10,10	Dünndarm	18,00
„ graue Substanz	15,50	Dickdarm	7,30
Hypophyse, Vorderlappen	161,00	Leber	29,00
„ Zwischenlappen	206,80	Pankreas	9,30
„ Hinterlappen	61,00	Niere	10,80
Nebenniere, Rinde	149,00	Blut	0,20
„ Mark	94,00	Milz	27,50
Ovarium, ohne Gelbkörper	20,50	Skeletmuskel	1,60
„ Gelbkörper	113,90	Linse	26,40
„ Follikelflüssigkeit	1,50	Kammerwasser	17,30

konnte bald darauf als die eines Oxydationsproduktes der Hexose l-Gulose aufgeklärt werden (HAWORTH; MICHEEL). Es ist das 3-Ketogulonsäureanhydrid und erhielt den Namen *l-Ascorbinsäure*. Bald darauf gelang auch



seine chemische Synthese (REICHSTEIN). Die hervorstechendste chemische Eigenschaft der Ascorbinsäure ist ihr starkes Reduktionsvermögen, das sich gegen Metallsalze sogar bei saurer Reaktion zeigt.

Das oxydierte Vitamin ist noch ebenso wirksam wie die Ascorbinsäure selbst, weil es im Gewebe wieder reduziert werden kann. Die biologische Funktion der Ascorbinsäure ist zwar noch nicht ganz geklärt, aber es ist anzunehmen, daß sie auf ihrer Eigenschaft als reversiblem Redoxsystem (s. S. 280) beruht. Weiterhin sind bedeutungsvoll die Aktivierungen mancher Fermente (Papain, Kathepsin, Arginase, Amylase usw.), die Mitwirkung bei der oxydativen Desaminierung von Aminosäuren sowie die Verhinderung der oxydativen Zerstörung des Adrenalins, die wohl auch die Steigerung der Wirkungsstärke dieses Hormons bei Ascorbinsäurezufuhr erklärt. Von großer Bedeutung ist ferner die Beschleunigung

der Blutgerinnung, die sich bei der Stillung von Blutungen verschiedenster Genese zeigt. Man erklärt sie durch Abdichtung der Capillarendothelien. Gerinnungsbeschleunigend wirken übrigens auch eine Reihe von künstlich hergestellten, antiskorbutisch unwirksamen Isomeren der Ascorbinsäure (aber auch andere organische Säuren).

Zwischen den Vitaminen A und C scheinen engere biologische Beziehungen zu bestehen, da sie sich in den Pflanzen meist gleichzeitig in

Tabelle 32. Vitamin-C-Gehalt verschiedener Nahrungsmittel. (Zahlen in Klammern gelten für normal gelagerte und zubereitete Nahrungsmittel.)

Nahrungsmittel	mg Ascorbinsäure pro 100 g	Nahrungsmittel	mg Ascorbinsäure pro 100 g
Schweineleber	20	Tomaten	15—18
Kuhmilch	1—2	Kopfsalat	12
		Kartoffeln	6—30 (5—30)
Petersilie	150		
Kohlrabi	100 (15)	Hagebutten	250—1400
Grünkohl	75 (15)	Apfelsinen	50—100
Rosenkohl	50—90 (10)	Erdbeeren	70—90
Blumenkohl	50 (10)	Citronen	50
Spinat	20—50 (4)	Grapefrucht	50—60
Rotkohl	35—50 (5)	Himbeeren	25
Radieschen	25—30	Bananen	10
Spargel	30 (5)	Äpfel	7
Sauerkraut	13—40 (10)		

hohen Konzentrationen finden. Tatsächlich läßt sich durch Zufütterung größerer Dosen von Ascorbinsäure auch bei einem sehr erheblichen Überschuß an Vitamin A das Entstehen einer A-Hypervitaminose unterdrücken.

Tabelle 33. Abnahme des Vitamin-C-Gehaltes der in der Schale gedämpften oder gekochten Kartoffel nach Lagerung. (Nach SCHEUNERT.)

Monat	mg Ascorbinsäure in 100 g
Oktober	18
November	15
Dezember	13
Januar	11
Februar	10
März	9
April	8
Mai	7
Juni	7

Über den Gehalt einiger wichtiger Nahrungsmittel an Vitamin C unterrichtet die Tabelle 32. Für die Ernährung des deutschen Volkes ist besonders die Kartoffel als Vitamin-C-Quelle wichtig. Ihr Gehalt an Ascorbinsäure ist zur Zeit der Ernte am größten, mit der Dauer der Lagerung nimmt er ab. Tabelle 33 stellt nach Untersuchungen von SCHEUNERT die Werte für in der Schale gedämpfte oder gekochte Kartoffeln zusammen.

Durch Kochen wird das Vitamin zerstört, und zwar in den verschiedenen Nahrungsmitteln in verschiedenem Umfang. Jedoch ist, wie ein Blick auf die Tabelle 32 zeigt, in den meisten Fällen der Verlust durch die Zubereitung der Nahrung erheblich. Eine bemerkenswerte Ausnahme macht anscheinend die Kartoffel. Von großer praktischer Bedeutung ist die Zerstörung des Vitamins beim Erwärmen und Kochen der Milch. 30 Minuten Erwärmen auf 60° in einem Aluminiumgefäß zerstört 20—40%, im Kupfergefäß dagegen 80—100% des Vitamins. Erhitzen auf 120° zerstört in einer Stunde das gesamte Vitamin. Voraussetzung für die Zerstörung ist der freie Luftzutritt. Der Vitamingehalt der Kuhmilch ist von vornherein — abhängig von der Art des Futters — bereits sehr erheblichen

Schwankungen unterworfen: er ist im Sommer wesentlich höher als im Winter. Für die Säuglingsernährung ist wichtig, daß Frauenmilch sehr viel reicher an Vitamin C ist als Kuhmilch.

Beim Meerschweinchen genügt die tägliche Zufuhr von $^1/_4$—$^1/_2$ mg Ascorbinsäure, um eine Gewichtsabnahme zu verhindern, doch erst bei 1—$1^1/_2$ mg fehlen auch histologisch nachweisbare Veränderungen. Der optimale tägliche Bedarf des erwachsenen Menschen wird verschieden hoch eingeschätzt. Die für notwendig gehaltenen Mengen bewegen sich zwischen 15 und 50 mg. Diese Mengen sind außerordentlich hoch im Vergleich mit den minimalen Mengen, die von den anderen Vitaminen erforderlich sind. Wichtig ist auch, daß Mengen, die den Bedarf weit übersteigen, ohne jeden Schaden zugeführt werden können. Der Überschuß wird durch den Harn und den Schweiß wieder ausgeschieden. Bei größeren körperlichen Anstrengungen scheint ein gesteigerter Bedarf an Vitamin C zu bestehen.

Der Nachweis und die Bestimmung des Vitamins C erfolgt durch den Tierversuch am Meerschweinchen, indem die Dosis ermittelt wird, die den Gewichtsabfall aufzuhalten vermag. Die chemische Bestimmung geschieht durch Titration mit den blauen Farbstoffen 2.6-Dichlorphenolindophenol oder Methylenblau, die unter Reduktion entfärbt werden, oder durch Titration mit verdünnter Jodlösung. Die Anwendung dieser Methoden auf Gewebe oder biologische Flüssigkeiten ergibt aber wegen der Anwesenheit anderer reduzierender Substanzen nur angenähert richtige Werte.

e) Vitamin D (antirachitisches Vitamin; Calciferol).

Bei der Untersuchung über die Entstehungsbedingungen der Xerophthalmie fand MELLANBY bei jungen Hunden, die mit Nahrungs-

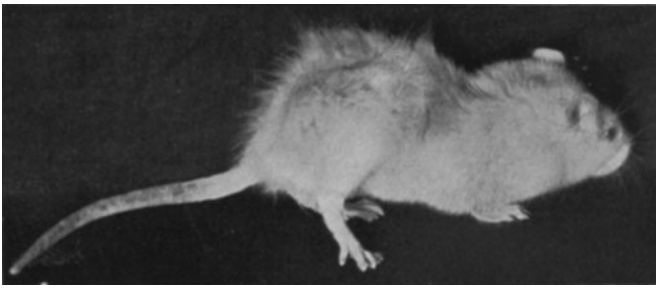


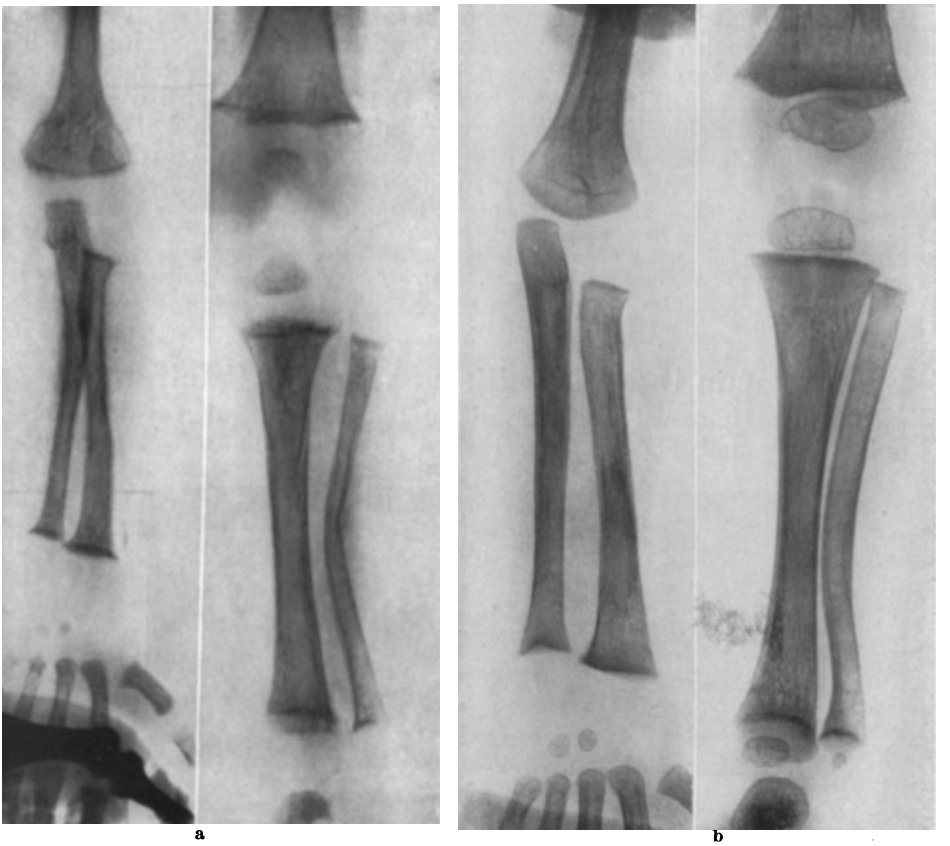
Abb. 24. Rattenrachitis.

gemischen gefüttert wurden, die arm an fettlöslichem Vitamin waren, Störungen der Knochenbildung infolge des Fehlens der Kalkablagerung an der Knochenknorpelgrenze, also in der Wachstumszone des Knochens. Die Verknöcherungszone erscheint verbreitert und nicht mehr scharf, sondern unregelmäßig begrenzt. Die Knochen werden weich und nachgiebig und verbiegen sich leicht bei Belastung, so daß nach dem Überstehen der Erkrankung unter Umständen schwere Verkrümmungen bestehen bleiben.

Ähnliche Störungen sind auch bei anderen Versuchstieren, so besonders bei der Ratte hervorzurufen (Abb. 24); sie zeigen eine sehr große Ähnlichkeit mit den Erscheinungen der menschlichen *Rachitis*, einer Erkrankung vorwiegend des Kindesalters, die früher eine außerordentliche Verbreitung hatte und in manchen Ländern auch heute noch hat. (Noch vor wenigen Jahren ergab eine statistische Erhebung an Londoner Schulkindern, daß etwa 80% von ihnen eine Rachitis durchgemacht hatten.)

Bei der Rachitis des kleinen Kindes finden sich die gleichen Veränderungen am Knochensystem wie bei den Versuchstieren. Am frühesten erweicht im allgemeinen das Schädeldach, so daß die Schädelknochen völlig weich und eindrückbar werden.

Für die Entstehung dieser Krankheit sind die verschiedensten Ursachen verantwortlich gemacht worden. Der Tierversuch zeigte, daß sie mit der unzureichenden Zufuhr eines Vitamins zusammenhängt. Aber damit sind



a b

Abb. 25a u. b. Rachitis beim Kind vor und nach Behandlung. (Röntgenbilder der Arm- und Beinknochen.) a Hochgradige rachitische Veränderungen mit starker Kalkarmut. Einknickungen einzelner Knochen. Auffaserung der enchondralen Verknöcherungszone. b 3 Monate später nach Vitamin-D-Zufuhr. Normaler Kalkgehalt. Glatte Verknöcherungszone. Verbiegung der Fibula weist auf die überstandene Erkrankung hin.

die Voraussetzungen für ihr Auftreten noch nicht erschöpft. Sowohl Beobachtungen an kranken Kindern als auch an rachitischen Tieren wiesen auf die *Bedeutung anderer Umweltfaktoren* hin: bei vitaminfreier oder -armer Kost, die sonst zum Ausbruch der Rachitis führt, trat die Erkrankung nicht auf, wenn die Tiere sich frei in frischer Luft bewegen konnten und wenn in der Nahrung reichlich Fleisch angeboten wurde. Als weiterer krankmachender Faktor wurden schließlich noch das Angebot von Calciumsalzen und von Phosphaten in der Nahrung erkannt. Dabei kommt es weniger auf den absoluten Gehalt als auf das Verhältnis von Ca und P zueinander an. Bei der Ratte läßt sich beim Fehlen des fettlöslichen Vitamins eine Rachitis mit Sicherheit nur hervorrufen, wenn

Calciumsalze in größerem Überschuß über das Phosphat verfüttert werden. Das Tier scheidet dann mit dem Calcium auch entsprechende Mengen von Phosphat aus, die aus dem Organismus stammen, ihm also verloren gehen. Als Folge davon findet man statt eines normalen P-Gehaltes im Serum von 7—8 mg-% nur noch 2,5 mg-%, der Ca-Gehalt sinkt dagegen erst spät und wenig ab. Normalisierung des Verhältnisses Ca/P in der Nahrung kann auch ohne Zulage von fettlöslichem Vitamin die Rattenrachitis zur Heilung bringen; das gleiche gelingt natürlich auch ohne sonstige Änderung der Nahrung durch vermehrte Vitaminzufuhr.

Es ist zu betonen, daß diese an Versuchstieren erhobenen Befunde über die Veränderung des Mineralstoffwechsels nicht ohne weiteres auf die kindliche Rachitis übertragen werden können. Bei der kindlichen Rachitis besteht eine Verarmung des Organismus an P und an Ca, wobei die Abgabe von Phosphor über die des Calciums überwiegt. Es handelt sich dabei um eine echte Störung des Mineralstoffwechsels: eine vermehrte Zufuhr von Phosphaten führt nicht zu einer gesteigerten Phosphatablagerung im Körper, die Rattenrachitis ist dagegen allein durch Steigerung der Phosphatzufuhr zu heilen. *Die Störung des Mineralstoffwechsels zeigt sich darin, daß im rachitischen Serum und auch im rachitischen Knochen die fermentative Spaltbarkeit der Phosphorsäureester gesteigert ist.* Es ist fernerhin gezeigt worden, daß die Calciumsalze in verschiedenen Zustandsformen im Serum vorkommen, und daß von diesen eine bestimmte Calcium-Phosphat-Fraktion vom wachsenden Knochen, nicht aber von den anderen Geweben leicht aufgenommen wird. Gerade diese Fraktion ist im Serum bei Rachitis vermindert, so daß ein rachitischer Knorpel, den man in rachitisches Serum einlegt, nicht verkalkt, während er aus normalem Serum in normaler Weise Kalk aufnimmt. Man muß deshalb schließen, daß das antirachitische Vitamin zum Aufbau dieser Calcium-Phosphat-Fraktion notwendig ist. Daneben spielen aber wohl auch noch Störungen in der Verkalkungszone selber eine Rolle.

Neben der Rachitis des kleinen Kindes ist unter den höchst unzureichenden Ernährungsbedingungen des Weltkrieges in Deutschland sehr häufig eine „Spätrachitis" bei jungen Menschen im Pubertätsalter beobachtet worden. Auch bei ihr findet sich die für die Rachitis kennzeichnende Entmineralisierung des Knochens und eine Verminderung des Ca- und P-Gehaltes im Serum. Am Knochen treten Verdickungen der Epiphyse und spontane Brüche auf. Schließlich sind auch bei Erwachsenen Knochenveränderungen bei mangelhafter Zufuhr von fettlöslichem Vitamin bekannt, die man als *Osteomalacie* bezeichnet, und die sich ebenfalls in einer Entkalkung des fertigen Knochens äußern. Die Knochenerweichung führt zu starken Verbiegungen im Skeletsystem. Die Erkrankung betrifft besonders häufig Frauen während der Schwangerschaft und der Stillperiode.

Wie weit eine am Versuchstier beobachtete Steigerung der Oxydationen durch Zufuhr von Vitamin D mit seiner Bedeutung für die Knochenentwicklung zusammenhängt, ist nicht zu sagen, ebensowenig ob Vitamin D für die Aufrechterhaltung der Oxydationen notwendig ist.

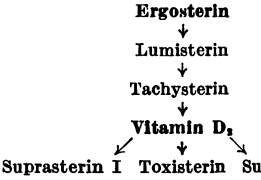
Daß neben dem Vitamin A noch ein zweites fettlösliches Vitamin von besonderer Wirkung vorkommen muß, wurde daran erkannt, daß bei der experimentellen Rachitis die heilende Wirkung des Lebertrans derjenigen der Butter weit überlegen ist. Ferner verliert Lebertran durch längere Luftdurchleitung bei einer Temperatur von 100° völlig seine antixerophthalmische Wirkung, dagegen bleibt die antirachitische erhalten.

Diese muß also auf einem zweiten fettlöslichen Vitamin beruhen, das als Vitamin D bezeichnet wurde.

Die Erforschung der chemischen Natur des antirachitischen Vitamins beruht auf zwei wichtigen Beobachtungen. Durch ultraviolette Bestrahlung rachitischer Kinder gelang es HULDSCHINSKY die Rachitis zu heilen, und HESS und STEENBOCK konnten antirachitisch unwirksame Tier- und Pflanzenprodukte durch ultraviolette Bestrahlung in antirachitisch wirksame Nahrung umwandeln. *Damit war erwiesen, daß das Vitamin aus einer oder mehreren an sich unwirksamen Vorstufen (Provitaminen) durch Bestrahlung entsteht*, und es wurde ferner die große Bedeutung der Umweltfaktoren für Entstehung oder Verhütung der Rachitis verständlich.

Die Isolierung des natürlich vorkommenden, im Lebertran enthaltenen antirachitischen Vitamins D gelang zunächst nicht. Die Aufarbeitung von bestrahlten Nahrungsstoffen mit antirachitischer Wirksamkeit war dagegen erfolgreicher. Sie erstreckte sich auf pflanzliche Öle und ergab, daß ihre Wirkung gebunden ist an die Sterinfraktion. Das ist insofern eigenartig als pflanzliche Sterine im Tierkörper nicht vorkommen. Auch durch Bestrahlung von Cholesterinrohkrystallisaten werden antirachitisch wirksame Lösungen erhalten, reinstes Cholesterin ist dagegen nicht aktivierbar. Die vergleichende Untersuchung der Absorptionsspektren der Cholesterinrohkrystallisate, des reinen Cholesterins und der antirachitisch wirksamen Bestrahlungsprodukte führte zu der Erkenntnis, daß der aktivierbare Anteil des Rohkrystallisats ein bei 280 mμ stark absorbierendes Sterin sein müsse. Im *Ergosterin* wurde nach systematischem Suchen der erste Stoff gefunden, der dieser Forderung genügte und die weitere Untersuchung hat ergeben, daß das Ergosterin in der Tat durch ultraviolettes Licht aktivierbar ist, also ein Provitamin D darstellt, und man führte daraufhin auch die Aktivierbarkeit tierischer Sterine auf ihren Ergosteringehalt zurück; jedoch ist ziemlich sicher anzunehmen, daß dieser Schluß nicht allgemein gültig ist (siehe weiter unten).

Die Umwandlung des Ergosterins in den antirachitisch wirksamen Körper verläuft über eine Reihe von Zwischenstufen; diese verschiedenen Bestrahlungsprodukte sind Isomere des Ergosterins. Die Wirkung der Bestrahlung macht nicht bei der Bildung des Vitamins halt, sondern geht weiter unter Bildung von physiologisch unwirksamen „Überstrahlungsprodukten". Es ergab sich die folgende Reihenfolge in der Entstehung der Bestrahlungsprodukte des Ergosterins:



Das erste in krystallisierter Form von WINDAUS gewonnene *Vitamin* D_1 erwies sich als eine molekulare Verbindung aus Lumisterin und dem eigentlich wirksamen Bestrahlungsprodukt des Ergosterins, dem *Vitamin* D_2. Auch das *Calciferol*, wie englische Forscher (BOURDILLON u. a.) das antirachitische Vitamin nannten, und das in seiner reinen Form dem Vitamin D_2 von WINDAUS entspricht, war zuerst noch mit anderen Bestrahlungsprodukten verunreinigt.

Die genaue Untersuchung und Auswertung der Wirksamkeit des Vitamins D_2 und ihr Vergleich mit antirachitisch hochwirksamem Lebertran, also mit dem natürlichen Vitamin D führte zu der überraschenden Feststellung, daß reines Vitamin D_2 und Lebertran bei verschiedenen

Tieren eine ganz verschieden starke antirachitische Wirkung haben. Wenn man z. B. bei Ratten feststellt, welche Lebertranmenge einer bestimmten Menge von Vitamin D_2 entspricht, so erweist sich an Küken eine wesentlich größere Menge von D_2 mit der gleichen Lebertranmenge als äquivalent. Lebertranvitamin wirkt bei Küken also wesentlich stärker als Vitamin D_2 aus Ergosterin.

Die Isolierung des natürlichen Vitamins D aus Lebertran ist kürzlich gelungen (BROCKMANN), und es hat sich ergeben, daß dies *Vitamin D_3 nicht mit dem Vitamin D_2 identisch* ist. Es haben sich ferner aus leicht abgewandeltem Cholesterin und Ergosterin sowie aus einigen pflanzlichen Sterinen (Stigmasterin und Sitosterin) durch Bestrahlung antirachitisch wirksame Stoffe herstellen lassen. *Es gibt also neben dem Ergosterin noch andere Provitamine D.* Eine hohe antirachitische Wirkung haben die Bestrahlungsprodukte des 22-Dihydroergosterins und des 7-Dehydrocholesterins, die des 7-Dehydrostigmasterins und des 7-Dehydrositosterins haben eine so schwache Wirksamkeit, daß sie als Provitamine ausscheiden. *Das natürliche Vitamin D_3 ist mit dem Bestrahlungsprodukt des 7-Dehydrocholesterins identisch.* Die früheren Angaben, daß das tierische Sterin, das Cholesterin, immer vom Ergosterin als Provitamin D begleitet ist, beruht sicherlich in den meisten Fällen auf einer Verwechslung mit dem 7-Dehydrocholesterin. Doch ist diese Frage noch nicht abschließend geklärt, da z. B. das Provitamin aus dem Hühnerei als Ergosterin erkannt wurde, wogegen aus der Schweinehaut 7-Dehydrocholesterin isoliert werden konnte.

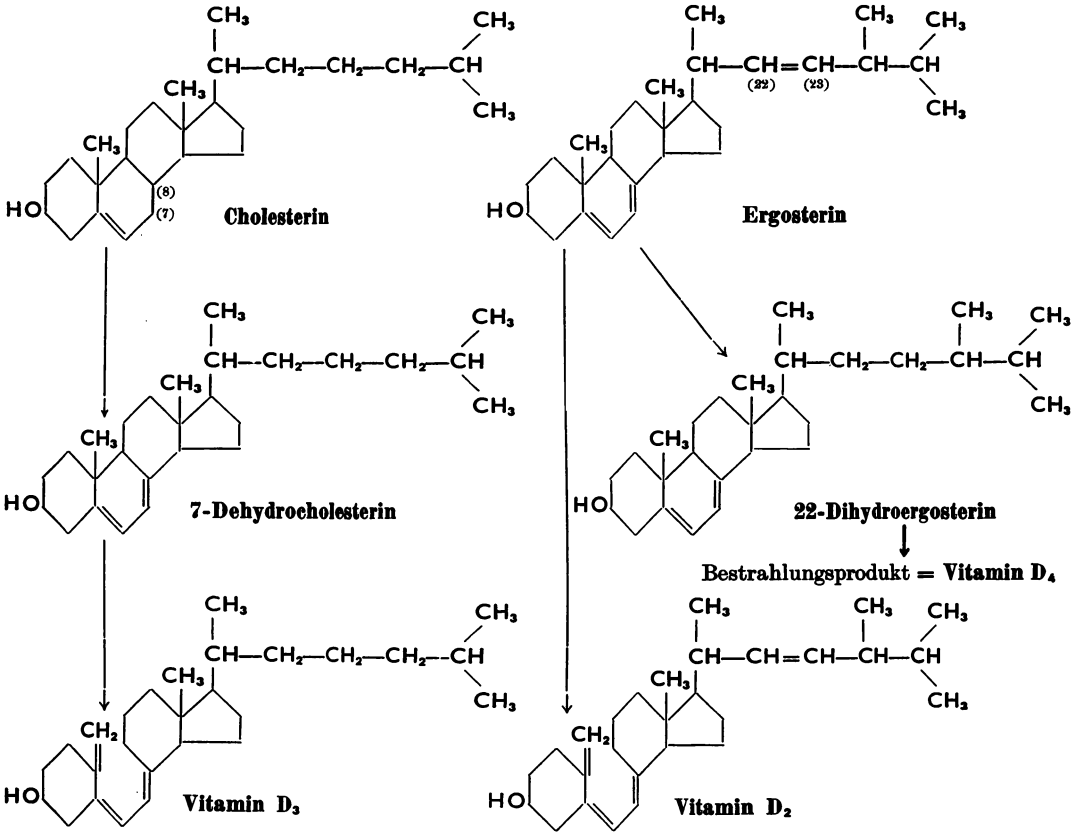
Die chemischen Beziehungen zwischen den einzelnen D-Vitaminen bzw. Provitaminen gehen aus den umstehenden Formeln hervor.

Danach ist also die antirachitische Wirkung gebunden an die Konjugation der Doppelbindungen im Ring B (s. S. 45) zwischen C_5, C_6 und C_7, C_8; das 7-Dehydrocholesterin entspricht in seinem Ringsystem völlig dem Ergosterin. Aber auch die Struktur der Seitenkette ist von größter Bedeutung. Denn das Bestrahlungsprodukt des 22-Dihydroergosterins, also eines Sterins mit einer Seitenkette ohne Doppelbindung aber einem C-Atom mehr als Cholesterin (9 statt 8), hat nicht nur eine antirachitische Wirkung, sondern diese entspricht mehr derjenigen des Vitamins D_3 als der des Vitamins D_2. Man bezeichnet es als Vitamin D_4. Seine Formel unterscheidet sich nur durch die Seitenkette von den Vitaminen D_2 und D_3. Dagegen haben die pflanzlichen 7-Dehydrosterine mit 10 C-Atomen in der Seitenkette (s. Formel des Stigmasterins S. 48) nur noch eine sehr schwache antirachitische Wirkung.

Die weitaus reichste Quelle für das Vitamin D ist der Lebertran. Noch vitaminreicher als der gewöhnlich in der Medizin zur Rachitisbehandlung oder -verhütung angewandte Dorschtran sind Heilbutt- und Thunfischtrane. Die Frage, weshalb die Fischleber so ungewöhnlich reich an Vitamin D ist, ist ungeklärt. Die Art der Nahrung scheint nicht dafür maßgeblich zu sein, so daß man, ohne allerdings dafür zur Zeit Beweise zu haben, annimmt, daß das Vitamin in der Fischleber selber entsteht. Der Vitamingehalt einiger Nahrungsmittel ergibt sich aus Tabelle 34.

Die Vitaminwirkung der Pilze beruht auf ihrem Ergosteringehalt, die tierischer Nahrungsmittel auf dem 7-Dehydrocholesterin; sie ist sehr stark von der Art der Ernährung der Tiere abhängig. Der antirachitische Wert des Futters kann natürlich durch Sonnen- oder Ultraviolett-Bestrahlung erheblich gesteigert werden.

Auch für die Auswertung des Vitamins D sind internationale Einheiten eingeführt worden. Die *internationale Einheit* entspricht etwa 0,1 γ Ergosterin. Die *biologische Einheit* ist die Menge, die junge Ratten bei bestimmter Ernährung bei 14 Tage dauernder täglicher



Zufuhr vollkommen vor der Rachitis schützt. Und schließlich gibt es auch noch die *klinische Einheit: 1 klinische Einheit = 100 biologische Einheiten = 12,5—17 internationale Einheiten.* 1 biologische Einheit, d. h. die Schutzdosis für Ratten beträgt also etwa 0,015 γ (bis 0,03 γ). Der tägliche Vitamin D-Bedarf des Kleinkindes beträgt etwa 1 klinische Einheit (= 1,5 γ), die zur Heilung der Rachitis notwendige Menge ungefähr das Fünffache.

Es ist für die praktische Medizin sehr wichtig, daß das Vitamin D in einigen Organen (Gehirn, Nebennieren, Thymus, Leber, Nieren und Haut) in ziemlich erheblicher Menge gespeichert werden kann. Bei einer einige Wochen fortgesetzten etwa mehrhundertfachen Überdosierung des Vitamins D treten Erscheinungen einer *Hypervitaminose* auf. Im Blute sind die Calcium- oder Phosphatwerte erheblich gestiegen. Dabei ist zunächst die Ablagerung von Calciumphosphat in den Knochen gesteigert, dann kommt es zur Entkalkung des Knochens und zu Kalkablagerungen in den verschiedensten Organen, die mit schweren Gesundheitsstörungen einhergehen. Sie können sich wieder zurückbilden, führen aber bei sehr starker Überdosierung zum Tode.

Das Vitamin D steht mit einigen Hormonen anscheinend in engen Wechselbeziehungen, so vor allem wegen der Beherrschung des Kalkstoffwechsels mit dem Hormon der Nebenschilddrüse (s. S. 214), aber auch zwischen Vitamin D und Schilddrüse sowie Thymus scheint es Zusammenhänge noch nicht geklärter Art zu geben.

Tabelle 34. Vitamin-D-Gehalt verschiedener Nahrungsmittel.

Nahrungsmittel	I.E. in 100 g
Dorschlebertran	5000—30000
Heilbuttlebertran	200000—400000
Thunfischlebertran	2000000—6000000
Eigelb	140—500
Butter, Sommer	40—100
Butter, Winter	10—30
Kuhmilch, Sommer	2,4—3,8
Kuhmilch, Winter	0,3—1,7
Ochsenleber, Schweineleber	40—50
Kalbsleber	10
Pilze (Pfifferlinge, Steinpilze, Champignons)	5—6

Die Auswertung des Vitamins D erfolgt ausschließlich durch den Tierversuch, und zwar wegen der verschieden starken Wirkung der Stoffe mit Vitamin-D-Wirkung bei verschiedenen Tieren immer an der Ratte.

f) Vitamin E (Antisterilitäts-Vitamin, Tocopherol).

Wenn man Ratten mit einer künstlichen Diät ernährt, in der die Vitamine A, C und D sowie die der B-Gruppe in ausreichender Menge vorhanden sind, so wachsen die Tiere zwar in ganz normaler Weise, es treten aber Muskeldystrophien und Lähmungen an den Extremitäten auf. Die wesentlichste Störung ist jedoch die der Geschlechtsfunktion (EVANS). Bei männlichen Tieren finden sich schon sehr frühzeitig histologisch nachweisbare und bald irreparable Schädigungen des Hodens; einer Azoospermie und Degeneration der Spermien folgt eine Atrophie der Samenkanälchen, die zur Sterilität führt, und schließlich degeneriert der ganze spermabildende Apparat des Hodens. Beim weiblichen Tier sind die Veränderungen weniger eingreifend, und sie sind heilbar. Die Störungen betreffen den Embryo und die Placenta, also eigentlich nicht das Muttertier sondern die Frucht. Oestrus, Ovulation, Befruchtung und Eieinpflanzung gehen ganz normal vor sich, aber schon bei der ersten Gravidität während dieser Avitaminose wird die Aufzucht der Jungen verweigert, bei späteren Schwangerschaften werden nur tote Junge geboren oder die Feten und die Placenten werden wieder resorbiert *(Resorptionssterilität)*.

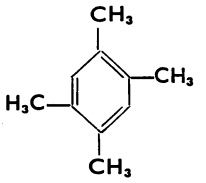
Diese Ausfallserscheinungen beruhen auf dem Fehlen eines fettlöslichen Faktors, des Vitamins E, der in tierischen Nahrungsmitteln in relativ geringer Menge vorkommt; reichlicher findet er sich in grünen Pflanzen und in ziemlich hoher Konzentration in Weizenkeimlingen. Im tierischen Organismus kommt er in ziemlich großer Menge im Hypophysenvorderlappen und in der Placenta vor, so daß man zeitweilig an Beziehungen zwischen dem Vitamin E und einem Hormon des Hypophysenvorderlappens gedacht hat. Derartige Beziehungen werden auch durch die Beobachtung wahrscheinlich gemacht, daß bei Vitamin-E-Mangel Störungen der Hypophysenfunktion auftreten.

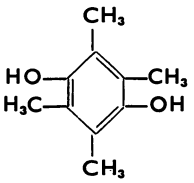
Die E-Avitaminose kann auch an einigen anderen Tieren hervorgerufen werden, so entwickelt sich die Honigbiene nur dann zur Königin, wenn sie vitamin-E-haltiges Futter bekommt. Es ist noch nicht mit Sicherheit bekannt, ob das Vitamin E auch für den Menschen notwendig ist; es kommt ihm allerdings bei einigen Erkrankungen der Genitalsphäre, die

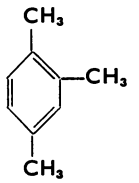
sicherlich nicht durch seinen Mangel bedingt sind, eine deutliche Heilwirkung zu.

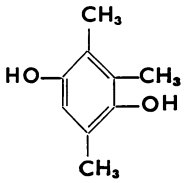
Aus Weizenkeimlingsölen und Baumwollsaatöl haben EVANS und EMERSON verschiedene Stoffe mit Vitamin-E-Wirkung in Form krystallisierter Derivate erhalten. Die reinen Stoffe haben den Namen *Tocopherole* erhalten. Bisher wurden das α-, β- *und* γ-*Tocopherol* gewonnen. Die Konstitution des α- und des β-Tocopherols konnte aufgeklärt werden. Das γ-Tocopherol ist mit dem β-Tocopherol isomer und hat die gleiche biologische Wirksamkeit.

Die Konstitutionsaufklärung beruht darauf, daß bei der thermischen Spaltung der Tocopherole substituierte Hydrochinone gewonnen werden konnten, und zwar aus dem α-Tocopherol das Durohydrochinon und aus dem β- und γ-Tocopherol das Pseudocumolhydrochinon (FERNHOLZ, JOHN).

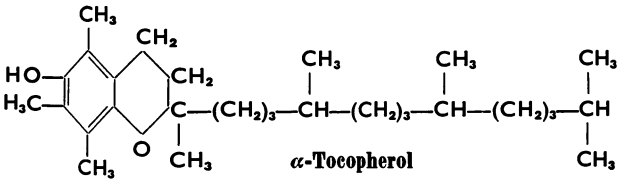

Durol

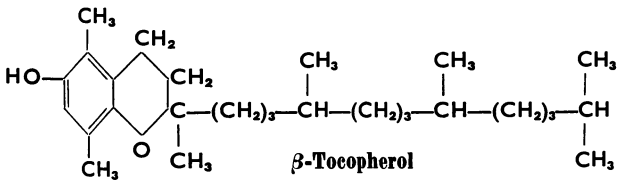

Durohydrochinon


Pseudocumol


Pseudocumolhydrochinon

Fernerhin ergab sich, daß diese Kerne mit einer isoprenartigen Seitenkette vereinigt sind, die als Phytol erkannt wurde. Damit ergab sich für die beiden Tocopherole die folgende Formulierung, die auch durch die Synthese bestätigt wurde (KARRER):


α-Tocopherol


β-Tocopherol

g) Vitamin H (Hautvitamin).

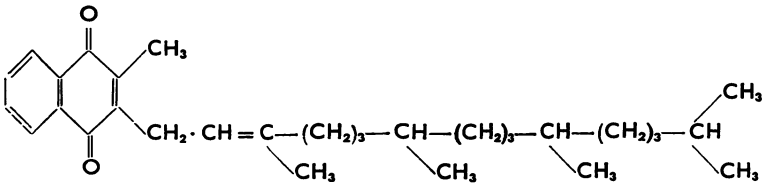
Über das Vitamin H ist noch wenig bekannt. Es ist vor allem für den kindlichen Organismus unentbehrlich (GYÖRGY). Beim Fehlen dieses Faktors in der Nahrung kommt es zu einer als *Seborrhöe* bezeichneten Erkrankung der Haut, bei der das Sekret der Talgdrüsen vermehrt ist und eine veränderte Zusammensetzung hat, ferner sind die oberen Epidermisschichten fettig degeneriert. Ganz entsprechende Erscheinungen lassen sich bei der Ratte experimentell erzeugen. Die Erkrankung kann außer durch das Fehlen des Vitamins H durch eine zu reichliche Zufuhr von rohem Eiereiweiß hervorgerufen und durch ein Zuviel an Fett noch verstärkt werden. Dies weist deutlich auf Beziehungen zwischen dieser Avitaminose, dem Fettstoffwechsel der Haut und einer Giftwirkung des Eiereiweißes hin. In welcher Weise das Vitamin aber in den Stoffwechsel dieser Eiweißkörper und den der Fette eingreift, ist völlig unklar.

Das Vitamin wird in Leber und Niere, nicht aber in der Haut, in sehr großem Umfange gespeichert, ist ferner in Hefe, Milch, Kartoffeln, nicht in der Muskulatur, in Weizenmehl, Reis oder Mais enthalten. Es unterscheidet sich von allen anderen Vitaminen dadurch, daß es in den Ausgangsprodukten weder fett- noch wasserlöslich ist, sondern erst nach vorhergehender Eiweißverdauung (z. B. im Darm) freigelegt wird. Es ist stickstoffhaltig, aber schwefelfrei, im übrigen ist seine chemische Natur noch nicht bekannt.

h) Vitamin K (antihämorrhagisches Vitamin; Phyllochinon).

Nach DAM tritt beim Fehlen des Vitamins K, wie zuerst bei Vögeln, dann auch beim Kaninchen gefunden wurde, eine Neigung zu Blutungen auf, deren Ursache eine Verminderung des Prothrombins und damit eine Herabsetzung der Geschwindigkeit der Blutgerinnung ist (s. S. 392f.). Für viele Tiere scheint das Vitamin K entbehrlich. Doch ist gefunden worden, daß es durch die Darmbakterien gebildet wird, also im Inneren des Darmrohres stets entsteht. Beim Menschen wurde z. B. auch bei 8tägiger vitamin-K-freier Kost im Kot Vitamin K noch in reichlicher Menge nachgewiesen. Bei dem durch behinderte Ausscheidung von Galle in den Darm bedingten Ikterus (s. S. 317) stellt sich mit der Dauer der Störung zunehmend eine Neigung zu Blutungen infolge einer Erhöhung der Gerinnungszeit ein. Wahrscheinlich beruht dies darauf, daß wegen des Fehlens der Gallensäuren im Darm neben der Fettresorption (s. S. 321) auch die Aufnahme des Vitamins K gestört ist. Führt man nämlich bei diesen Krankheitszuständen das Vitamin K unter Umgehung des Darmkanals zu, so wird die Gerinnung des Blutes wieder normal und die Blutungsneigung verschwindet.

Das Vitamin K kommt besonders reichlich in grünen Blättern vor. Es konnte in krystallisierter Form gewonnen werden. Seine chemische Natur ist von FIESER und Mitarbeitern aufgeklärt worden. Es ist das Phytolderivat des Naphthochinons (2-Methyl-3-phythyl-1.4-naphthochinon). Seine Wirkung ist wenig spezifisch, da aus faulendem Fischmehl ein Vitamin K_2 von ähnlicher Struktur gewonnen werden konnte und auch eine Reihe anderer chinoider Stoffe von ziemlich einfachem Bau ähnlich wirkt.



α-Phyllochinon

Schrifttum.

BROCKMANN, H.: Die Chemie der antirachitischen Vitamine. Erg. Vitamin- u. Hormonforsch. 2 (1939). — ELVEHJEM, C. A.: The B-Vitamin, except B_1 and the flavins. Erg. Vitamin- u. Hormonforsch. 1 (1938). — GIROUD, A.: Répartition de la vitamine C dans l'organisme. Erg. Vitamin- u. Hormonforsch. 1 (1938). — HAWORTH, W. N. u. E. L. HIRST: The chemistry of ascorbic acid (Vitamin C) and its analogues. Erg. Vitamin- u. Hormonforsch. 2 (1939). — JOHN, W.: Vitamin E. Angew. Chem. 52 (1939). — LUNDE, G.: Vitamine in frischen und konservierten Nahrungsmitteln. Berlin 1940. — RIEGEL, B.: Vitamins K. Erg. Physiol. 43 (1940). — ROMINGER, E.: Physiologie und Pathologie der D-Vitamins. Erg. Vitamin- u. Hormonforsch. 2, 105 (1939). — STEPP, KÜHNAU u. SCHRÖDER: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung, 4. Aufl. Stuttgart 1939.

B. Hormone.

a) Allgemeines.

In jedem höher organisierten Lebewesen arbeitet stets mit- und nebeneinander eine Vielzahl verschiedener Organe, deren Funktionen teils gleichläufig, teils gegenläufig sind, die aber so aufeinander abgestimmt sein müssen, daß ein optimaler Zustand des Gesamtorganismus erreicht wird. Der Körper muß deshalb Regulationssysteme besitzen, durch die die einzelnen Organe in ihrer Tätigkeit so eingestellt werden, daß die Einzeltätigkeiten zu einer funktionellen Einheit zusammengefaßt werden. Ein Teil dieser Regulation wird vom Nervensystem geleistet, durch das weit voneinander liegende Organe von ein oder mehreren Zentralstellen aus in Tätigkeit versetzt werden können. Außerdem steht aber jeder Teil des Körpers durch den Blutkreislauf mit jedem anderen in Zusammenhang, so daß Wirkstoffe, die ins Blut hineingelangen und mit ihm verteilt werden, ebenfalls durch Fernwirkung bestimmte Organe in bestimmter Weise beeinflussen können. Die *humorale Regulation* steht neben der nervösen, aber zwischen beiden spielen die mannigfachsten Wechselbeziehungen: nervöse Reize können die humorale Regulation in Gang setzen, humoral übertragene Reize eine nervöse Regulation auslösen.

Die humorale Regulation steht in engstem Zusammenhang mit den Hormonen, sie ist weitgehend eine hormonale. Als *Hormone* bezeichnet man Wirkstoffe, die im Körper selbst gebildet werden und durch eine hohe spezifisch-biologische Wirkung ausgezeichnet sind. Im Jahre 1849 zeigte Berthold, daß Hähne, denen die Keimdrüsen entfernt wurden, außer der Fortpflanzungsfähigkeit auch ihre charakteristischen sekundären Geschlechtsmerkmale (z. B. Eigenart von Kamm und Gefieder) verlieren oder verändern. Es gelang ihm überdies, diese Veränderungen durch Wiedereinpflanzung der Keimdrüsen zu beseitigen. Seitdem ist erkannt worden, daß auch bei dem Verlust oder der Entfernung einer großen Zahl von anderen Organen ganz bestimmte Ausfallserscheinungen auftreten, die sich aber ebenfalls nach Implantation dieser Organe ganz oder teilweise wieder zurückbilden. Die meisten dieser Organe haben drüsigen Charakter, weisen aber keinerlei Ausführungsgänge auf, sie müssen also ihre Sekretionsprodukte direkt in den Blutstrom abgeben und werden deshalb als *Drüsen mit innerer Sekretion* bezeichnet. Die Stoffe von besonderer Wirksamkeit, die in ihnen gebildet werden, nennt man Hormone (*ὁρμάω* = ich errege; Starling) oder *Inkrete*.

Während zunächst die Fähigkeit Hormone zu bilden besonderen ausschließlich oder im wesentlichen diesem Zwecke dienenden Drüsen zugeschrieben wurde, hat sich mehr und mehr gezeigt, daß auch in anderen Geweben Stoffe mit hormonartiger Wirkung gebildet werden. Auch diese *Gewebshormone* üben, wenn sie in den allgemeinen Kreislauf gelangen, auf einzelne von dem Orte ihrer Bildung entfernt liegende Organe bestimmte Wirkungen aus. Aber für sie ist wichtiger die Regulierung der Funktion gerade der Organe, in denen sie entstehen. Sehr häufig werden sie von den Orten ihrer Bildung gar nicht entfernt, sondern im Verlaufe der Stoffwechselvorgänge, durch die sie gebildet wurden, auch wieder zerstört oder in unwirksame Vorstufen zurückverwandelt oder sie kommen zwar ins Blut, werden aber dort schon abgebaut und können deshalb keine Fernwirkungen entfalten.

Diese Feststellungen führen zu der Frage, wie weit der Begriff „Hormon" überhaupt zu ziehen ist. Wenn er schon auf bestimmte Stoffwechselprodukte wie manche der Gewebshormone übertragen werden kann, warum nicht auch auf alle Stoffwechselprodukte mit irgendeiner physiologischen Wirkung. So hat ja die Kohlensäure, die überall im Körper in jedem Organ und in jeder Zelle entsteht, eine lebenswichtige Bedeutung für die Erregung des Atemzentrums; und doch wird man sie nicht als Hormon bezeichnen, weil sie nicht durch eine spezifische Leistung besonderer Zellen oder Organe entsteht, sondern aus den verschiedenartigsten Vorstufen als allgemeines Produkt des Stoffwechsels gebildet wird. Die gleiche Überlegung gilt auch für zahlreiche andere Stoffwechselprodukte, die auf dem Blutwege noch gewisse Wirkungen ausüben. Die Hormone unterscheidet von ihnen die Bildung in ganz bestimmten Organen, die in erster Linie diesem Zwecke dienen oder, wie bei den Gewebshormonen, die Bildung bei einer ganz bestimmten für die Zellart dieser Organe spezifischen Leistung.

Die Fernwirkungen der Hormone im Organismus sind in einer ganz besonderen Weise bedeutungsvoll, weil die verschiedenen Hormone nicht nur mit- oder gegeneinander die Funktion eines beliebigen Organs beeinflussen sondern weil sie auch die Tätigkeit anderer hormonbildender Organe erregen oder dämpfen. Einige inkretorische Drüsen bilden sich überhaupt nur dann zu voller Funktionstüchtigkeit aus, wenn sie während ihrer Entwicklung der Wirkung von anderen Hormonen unterworfen sind. Eine solche übergeordnete Rolle spielt vor allem die Hypophyse, die zum mindesten für die Entwicklung der Geschlechtsdrüsen, der Schilddrüse und der Nebennieren einen maßgebenden Einfluß hat.

Die Bedeutung der Hormone für die Entwicklung eines jeden tierischen, ja auch pflanzlichen Lebewesens ergibt sich klar und anschaulich aus zahlreichen Beobachtungen über Störungen der Funktion und der Entwicklung, die bei fehlerhafter Tätigkeit der hormonbildenden Organe auftreten. Als ein Beispiel für viele sei angeführt die Abhängigkeit des Wachstums, der geistigen und der geschlechtlichen Entwicklung von der Schilddrüsentätigkeit. Auch Erscheinungsform, geistige Veranlagung und soziales Verhalten des Menschen sind weitgehend durch das harmonische Zusammenspiel seiner Hormone bestimmt.

Die Hormonforschung fußt ebenso wie die Vitaminforschung auf dem Tierversuch. Die Bedeutung eines hormonbildenden Organs läßt sich zunächst ermitteln, wenn dies Organ aus dem Körper entfernt wird und man die auftretenden Ausfallserscheinungen beobachtet. Diese können natürlich ebensogut auf dem Fehlen der direkten Wirkung des Hormons auf das Organ oder System beruhen, dessen Funktion gestört ist, es können aber Ausfallserscheinungen auch indirekt zustande kommen, weil die hormonale Anregung einer anderen inkretorischen Drüse fehlt. Die zweite Aufgabe der Hormonforschung besteht darin, zu versuchen, die Ausfallserscheinungen durch Verfütterung der entfernten Drüse oder durch Injektion von Auszügen aus ihr zu beheben. Nur dann kann der Beweis für den inneren Zusammenhang zwischen Funktionsstörung und Entfernung des betreffenden Organs als gelungen gelten, wenn das vollständig oder doch sehr weitgehend gelingt. Dabei ist zu beachten, daß gelegentlich die physiologische oder pharmakologische Prüfung von Hormonen zur Auffindung von Wirkungen führt, die diese Hormone normalerweise während des Lebens vielleicht gar nicht auszuüben haben. So tritt die bekannte

Blutdrucksteigerung nach Injektion von Adrenalin nur bei Adrenalinmengen auf, die während des Lebens kaum jemals im strömenden Blute vorkommen. Es darf also in solchen Fällen das Ergebnis des Tierexperiments nicht der normalen Funktion des Hormons im Körper gleichgesetzt werden. Die dritte und schwierigste Aufgabe der Hormonforschung ist die Isolierung und Strukturermittlung der Wirkstoffe der Hormondrüsen und ihre chemische Synthese. Schließlich ist sowohl für Drüsenextrakte als auch für die mehr oder weniger rein dargestellten Wirkstoffe die Auswertung ihrer Wirkungsstärke durchzuführen. Da nur in seltenen Fällen eine Auswertung durch chemische Bestimmung möglich ist, muß die Forschung auch hier wieder sich des Tierversuches bedienen. Die Aufklärung vieler Hormonwirkungen ist nur gelungen, weil für sie ein „Test" aufgefunden wurde und die dem Test zugrunde liegende Reaktion des Körpers in einem quantitativen Zusammenhang mit der zugeführten Hormonmenge steht. Beispiele hierfür sind die Auswertung des Insulins, des Hormons der Bauchspeicheldrüse, an der Senkung des Blutzuckers (s. S. 207) oder die Bestimmung der weiblichen Sexualhormone durch die Auslösung der Geschlechtsreife bei kastrierten Tieren (s. S. 225).

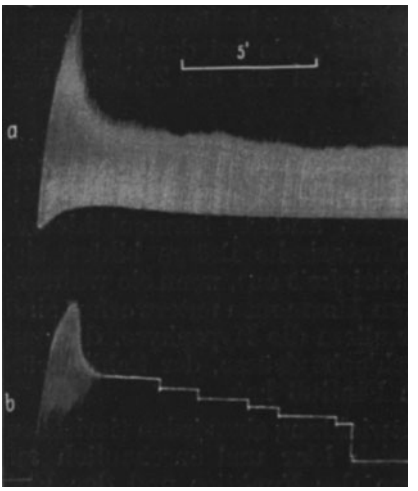


Abb. 26. Adynamie des Muskels nach Entfernung der Nebenniere. Obere Kurve: Ermüdung eines normalen Meerschweinchenmuskels. Untere Kurve: Muskelermüdung 4 Stunden nach Entfernung der Nebennieren. (Nach TRENDELENBURG.)

b) Nebennieren.

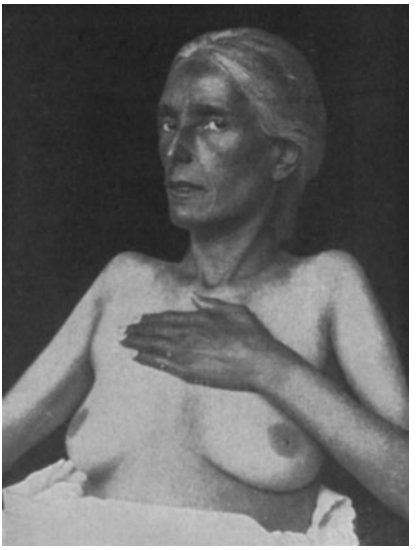
Die Nebennieren bestehen morphologisch aus zwei verschiedenen Organen, dem Rinden- und dem Marksystem, die beim Menschen und den höheren Wirbeltieren nur äußerlich zu einer Einheit zusammengefaßt sind, bei den Fischen aber als *Interrenalsystem* (Rinde) und *Adrenalsystem* (Mark) voneinander getrennt sind. Das Markgewebe besteht im wesentlichen aus nervösen Elementen, die sich entwicklungsgeschichtlich vom Sympathicus herleiten. Auch die fertig ausgebildete Nebenniere hat noch eine starke sympathische Nervenversorgung. Das Mark enthält Zellen, die sich durch Chromsalze dunkelbraun färben. Sie teilen diese Eigenschaft mit anderen Zellen gleicher Herkunft an anderen Stellen des Körpers und werden mit diesen zusammen als das *chromaffine System* bezeichnet. Das Rindengewebe ist epithelialer Herkunft.

Das Vorkommen von Nebennierengewebe, auch von Rindensubstanz, an anderen Stellen des Körpers, das bis zur Ausbildung von „akzessorischen Nebennieren" gehen kann, ist die Ursache dafür, daß manche Tiere die Exstirpation der Nebennieren ohne weitere Folgen überstehen: das akzessorische Gewebe hypertrophiert und ersetzt den Ausfall der Nebennieren. So hat die Exstirpation einer Nebenniere meist keinerlei Folgen, die Herausnahme beider Drüsen führt bei den meisten Tieren nach Stunden oder Tagen zum Tode.

Als Folgen der Nebennierenentfernung sieht man bei Säugetieren vor allem eine ausgeprägte Muskelschwäche *(Adynamie)*, die sich auch in einer sehr raschen Ermüdbarkeit isolierter Muskeln von nebennierenlosen Tieren zeigt (s. Abb. 26), am ganzen Tier treten sogar Lähmungen auf.

Die nach Entfernung der Nebenniere auftretenden Symptome haben eine außerordentliche Ähnlichkeit mit einem schon 1855 von ADDISON beschriebenen Krankheitsbild *(Morbus Addison)*, bei dem auch leichte Ermüdbarkeit, Abmagerung, Blutzuckersenkung, Nachlassen der geistigen Funktionen und eine auffallende schwarzbraune Pigmentierung an den dem Lichte ausgesetzten Hautstellen beobachtet werden (s. Abb. 27). Diese Erkrankung, die meist langsam zum Tode führt, beruht auf einer Zerstörung der Nebenniere durch tuberkulöse Prozesse.

Wegen des Aufbaus der Nebenniere aus zwei verschiedenen Zellarten ist zunächst nicht zu sagen, ob die Ausfallserscheinungen, ob besonders der Tod, auf den Verlust der Rinden- oder der Marksubstanz zurückzuführen sind. Versuche an Selachiern, bei denen Rinden- und Markgewebe räumlich getrennt sind, geben darüber weitgehend Aufschluß. Die Exstirpation des Interrenalkörpers führt zu Adynamie, zur Verminderung der Atemfrequenz und zum Tode durch



a b

Abb. 27a u. b. ADDISONsche Krankheit. a 44jährige Frau vor der Erkrankung. b Die gleiche Frau nach 2jähriger Krankheitsdauer mit ausgeprägten Symptomen der ADDISONschen Krankheit. Rapide Vergreisung. 20 kg Gewichtsverlust. (Nach J. BAUER.)

Atemlähmung. Als besonderes Kennzeichen wird eine Ballung der Melanophoren (Farbstoffzellen) in der Haut beobachtet. *Die Rindenfunktion ist also von lebenswichtiger Bedeutung, ihr Ausfall ist mit dem Fortbestand des Lebens unvereinbar.* Ob auch das Nebennierenmark lebensnotwendig ist, kann noch nicht mit Sicherheit gesagt werden, jedoch spricht die Tatsache, daß man das Leben nebennierenloser Tiere wohl durch Rinden- nicht aber durch Markextrakte verlängern kann, nicht für seine Lebensnotwendigkeit.

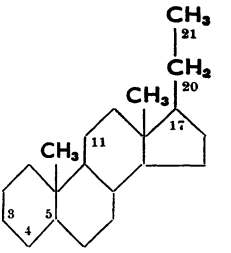
Daß aber im Mark trotzdem eine Substanz von sehr hoher biologischer Wirksamkeit, das *Adrenalin* gebildet wird, ist eine der am längsten bekannten Tatsachen der Hormonforschung. Schon 1894 entdeckten OLIVER und SCHÄFER, daß die Injektion eines Extraktes aus Nebennieren zu einer erheblichen Blutdrucksteigerung führt.

1. Nebennierenrinde.

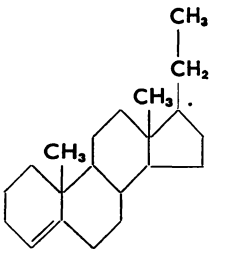
Durch Extraktion der Nebenniere mit Lipoidlösungsmitteln läßt sich eine Fraktion gewinnen, die die meisten der bei Nebennierenexstirpation

oder bei der ADDISONschen Krankheit auftretenden Ausfallserscheinungen, so besonders die Adynamie, beseitigt und die den Tod der nebennierenlosen Tiere solange verhindert, wie sie zugeführt wird. Auch die ADDISONsche Krankheit ist durch solche Extrakte wirksam bekämpft worden. Die wirksame Substanz der Nebennierenrinde ist zunächst als *Cortin* bezeichnet worden (SWINGLE und PFIFFNER).

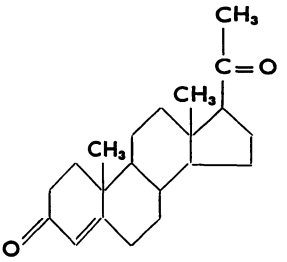
Im letzten Jahre sind von REICHSTEIN, von PFIFFNER und von KENDALL aus Nebennierenextrakten eine große Anzahl von chemisch nahe verwandten Substanzen in krystallisierter Form gewonnen worden, die sich alle als Angehörige der Sterinklasse erwiesen haben. Von ihnen weisen fünf, *Desoxycorticosteron*, *Corticosteron*, *Dehydrocorticosteron*, *17-Oxycorticosteron* und *17-Oxydehydrocorticosteron* eine Cortinwirksamkeit auf. Alle bisher isolierten Wirkstoffe der Nebennierenrinde haben sehr nahe



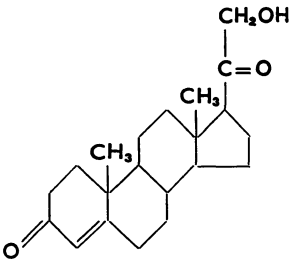
Pregnan



Δ_4-Pregnen

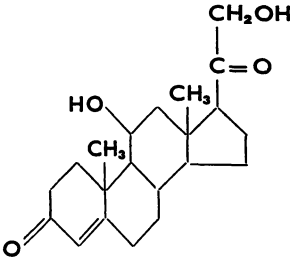


Progesteron

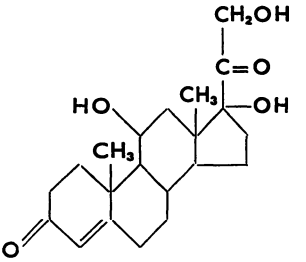


Desoxycorticosteron

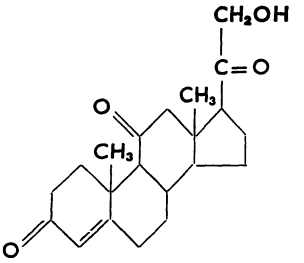
strukturelle Beziehungen zum *Progesteron*, dem Hormon des Corpus luteum (s. S. 223). Diese Verwandtschaft wird noch deutlicher dadurch, daß durch Abbau des Stigmasterins das Desoxycorticosteron, bevor es aus der Nebennierenrinde gewonnen wurde, dargestellt werden konnte. Es erwies sich als 21-Oxyprogesteron. Alle Stoffe mit Cortinwirksamkeit sind



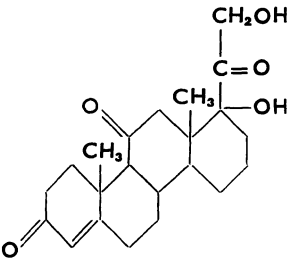
Corticosteron



17-Oxycorticosteron



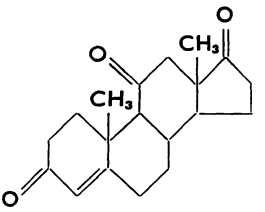
Dehydrocorticosteron



17-Oxydehydrocorticosteron

also Derivate des Kohlenwasserstoffs Pregnan, bzw. des in Stellung 4 ungesättigten Δ_4-*Pregnen*[1]. (Corticosteron ist demnach Δ_4-Pregnen-11,21-diol-3,20 dion; Dehydrocorticosteron Δ_4-Pregnen-21-ol-3,11,20 trion usw.)

Bei der Suche nach den Wirkstoffen der Nebennierenrinde fand man auch eine Reihe anderer Stoffe ohne Cortinwirksamkeit. Von ihnen erweckt ein weiteres Sterinderivat, das *Adrenosteron*, besonderes Interesse, weil es nicht nur chemisch den Sexualhormonen nahesteht sondern auch



Adrenosteron

biologisch die Wirksamkeit männlicher Sexualhormone hat; sein Vorkommen erklärt daher vielleicht die Wirkung der Nebennierenrinde auf den Funktionszustand der Sexualorgane, die beim weiblichen öfters als beim männlichen Geschlecht beobachtet wird.

Dieses an sich seltene Krankheitsbild des *Interrenalismus* äußert sich in einer Vermännlichung. Besonders auffällig sind die starke Zunahme an Körperbehaarung (Hirsutismus) und das Auftreten eines Bartes. Tritt die Erkrankung noch vor der Pubertät auf, so entwickelt sich der Körper zu einem ausgesprochen männlichen Typ, die inneren und äußeren Genitalien verkümmern, lediglich die dem männlichen Geschlecht entsprechenden Teile vergrößern sich.

Auch zwischen Hypophyse und Nebennierenrinde bestehen nahe Wechselbeziehungen. Die Nebennierenrinde empfängt die Impulse für ihre Tätigkeit vom Vorderlappen der Hypophyse (s. S. 234) und umgekehrt finden sich bei primären Erkrankungen der Nebennierenrinde histologische Veränderungen der basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens.

Das Nebennierenrindenhormon hat eine sehr große Bedeutung für den *Kohlehydratstoffwechsel*. So ist es im Muskel unbedingt notwendig für den normalen Ablauf der chemischen Prozesse, die die Kontraktion begleiten, und zwar scheint sein Einfluß sich vor allem auf die Phosphorylierungsvorgänge zu erstrecken, weil beim Fehlen des Rindenhormons diese auch an anderen Stellen des Körpers unmöglich werden. In der

[1] Durch das Zeichen Δ mit angehängtem Index bezeichnet man die Lage von Doppelbindungen.

Darmwand ist die Bildung von Hexosephosphorsäure und damit die Resorption der Kohlehydrate gestört, ebenso auch die Resorption der Neutralfette (s. S. 321) sowie die Bildung der Lactoflavinphosphorsäure aus Lactoflavin (s. S. 177) (VERZÁR). Daneben finden sich noch zahlreiche andere Ausfallserscheinungen, so sinkt der Grundumsatz (s. S. 322) bis unter die Hälfte der Norm, der Blutzucker ist niedrig, Leber- und Muskelglykogen verschwinden fast völlig. Injektion adrenalinfreier Rindenextrakte führt zu einer langsam einsetzenden aber über viele Stunden anhaltenden Blutzuckersteigerung. Als weitere Folge der Stoffwechselsenkung bei Störung der Rindenfunktion ist die Körpertemperatur erniedrigt, die Wärmeregulation stark verschlechtert. Die Atemfrequenz sinkt

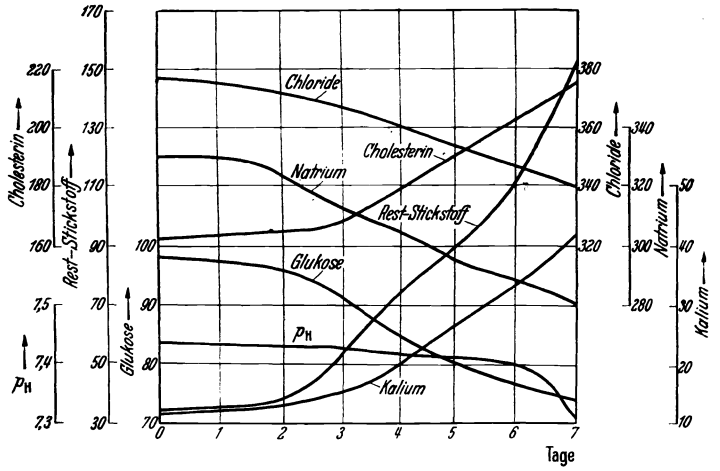


Abb. 28. Blutchemische Veränderungen bei nebennierenlosen Hunden. Die Tiere gingen 7 Tage nach de Nebennierenentfernung zugrunde. Die Werte bedeuten mg der einzelnen Stoffe in 100 ccm Blut. (Nach GROLLMANN).

nach anfänglicher Erhöhung ab und nach einer Reihe von Stunden oder Tagen erfolgt der Tod durch Atemlähmung. Weiterhin sind festzustellen eine starke Bluteindickung, bei der das Plasma vermindert, die Erythrocytenzahl vermehrt ist, sowie eine Störung der Nierenfunktion, die sich in einer verminderten Ausscheidung von Salzen (besonders Kaliumsalzen) und von N-haltigen Stoffen äußert. Im Blute sind dementsprechend Kaliumgehalt und auch Gesamt- wie Rest-Stickstoff (S. 397) vermehrt, intravenös zugeführter Harnstoff wird nur langsam wieder ausgeschieden. Dagegen sind Natrium- und Chloridgehalt abgesunken. Die nach Entfernung der Nebennieren beim Hund sich entwickelnden blutchemischen Veränderungen gehen deutlich aus Abb. 28 hervor.

Angesichts der Vielzahl der Ausfallserscheinungen hat man natürlich versucht, sie auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen. Jedoch ist das noch nicht gelungen. Eine primäre Störung der Phosphorvlierungen würde mit den Störungen des Phosphatstoffwechsels auch die Adynamie erklären, nicht aber die Veränderungen im Wasser- und im Salzhaushalt. Daß diese aber besonders bedeutungsvoll sind, geht daraus hervor, daß man auch ohne Cortin den Zustand von nebennierenlosen Tieren oder von ADDISON-Kranken durch reichliche Zufuhr von Natrium- bei starker Beschränkung der Kaliumsalze wesentlich bessern kann. Es liegen auch bereits Anhaltspunkte dafür vor, daß den verschiedenen aus der Neben-

nierenrinde gewonnenen Stoffen eine verschiedene biologische Wirkung zukommt, so daß also die einzelnen Ausfallserscheinungen durch das Fehlen verschiedener Stoffe bedingt sein dürften.

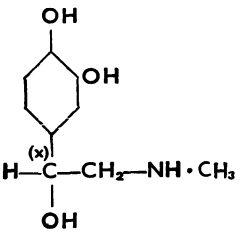
Eine wichtige Wirkung der Nebennierenextrakte, die aber anscheinend nicht auf dem Cortin beruht, betrifft den *Lipoidstoffwechsel*. Der hohe Gehalt der Nebennierenrinde an Lipoiden ist so auffallend, daß man das Organ geradezu als die Bildungsstätte der Blutlipoide angesprochen hat. SCHMITZ und KÜHNAU haben aus Nebennierenrinde drei Substanzen isolieren können, von denen die eine den Blutphosphatidgehalt senkt, die zweite ihn steigert, die dritte dagegen den Cholesteringehalt des Blutes senkt. Die Bedeutung der Nebennierenrinde für den Cholesterinstoffwechsel zeigt sich darin, daß bei der Beriberi neben einer Vermehrung des Cholesterins im Blute eine Hypertrophie der Nebennierenrinde besteht. Durch Injektion von Rindenextrakten läßt sich bei der beriberikranken Taube der Anstieg des Cholesterins im Blute verhindern, die Hypertrophie der Nebennierenrinde bleibt aus und die Symptome der Beriberi werden wesentlich gemildert (SCHMITZ).

Spricht diese Tatsache für einen Zusammenhang der B_1-Avitaminose mit der Nebennierenrinde, so weisen die oben erwähnten Befunde über die Notwendigkeit der Rinde für die Phosphorylierung des Lactoflavins auf seine Bedeutung für den Aufbau des Vitamins B_2 hin.

2. Nebennierenmark.

Ob neben dem *Adrenalin (Suprarenin)* noch weitere Hormone im Nebennierenmark gebildet werden, ist zur Zeit noch nicht geklärt. Das Adrenalin wurde als erstes Hormon schon 1901 in krystallisierter Form erhalten (ALDRICH; v. FÜRTH; TAKAMINE), bald darauf in seiner Struktur aufgeklärt (FRIEDMANN) und durch chemische Synthese gewonnen (STOLZ). Es ist ein Brenzkatechin-äthanol-methylamin. Da es in Wasser sehr schwer löslich ist, werden zu Versuchs- oder zu Heilzwecken Lösungen seiner Salze, meist des Hydrochlorids, verwandt. Wegen des asymmetrischen C-Atoms (×) kommt das Adrenalin in optisch-aktiver Form und als Racemat vor. Das natürliche Adrenalin ist linksdrehend, durch Synthese wird das Racemat gewonnen. Das natürliche Produkt ist etwa 12—15mal wirksamer als das synthetische.

Das Adrenalin wird außerordentlich leicht oxydiert. Hierauf beruhen einige Farbreaktionen: Blaugrünfärbung mit Eisen(III)chlorid, Dunkelbraunfärbung mit Kaliumbichromat (Grundlage der Chromatreaktion der chromaffinen Gewebe). Da diese und andere Farbreaktionen nur auf der Oxydierbarkeit des Brenzkatechinkerns beruhen, sind sie nicht spezifisch und für die Bestimmung nicht geeignet. Unter besonderen Versuchsbedingungen läßt sich dagegen die Reduktion von Arsenmolybdänsäure durch Adrenalin

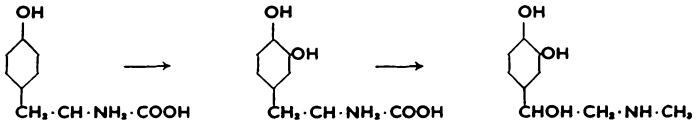


Adrenalin

in Gegenwart von schwefliger Säure zur colorimetrischen Bestimmung verwenden (KOBRO). Meist und weniger genau erfolgt die Auswertung von adrenalinhaltigen Lösungen durch biologische Methoden, gewöhnlich an der Blutdrucksteigerung.

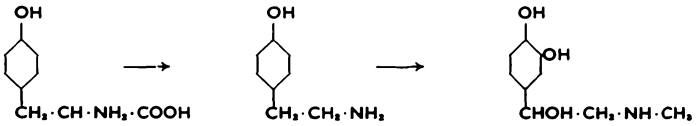
Der Bildungsweg des Adrenalins ist noch nicht mit Sicherheit bekannt. Die Annahme einer Abstammung vom Tyrosin liegt nahe. Dazu scheint die Feststellung zu stimmen, daß die Pigmentierung der Haut bei der ADDISONschen Krankheit durch Cortin nicht

beseitigt wird, also wahrscheinlich ein Marksymptom ist und daß man ganz ähnliche Pigmentierungen erhält, wenn man Hautstückchen in Lösungen von *Dioxyphenylalanin* („Dopa") (s. S. 298 u. S. 370) hineinlegt. Da das Adrenalin selbst keine Pigmentierung verursacht, hat man angenommen, daß Tyrosin zunächst in Dioxyphenylalanin übergeht und daß beim Ausfall des Nebennierenmarkes die weitere Umwandlung des Dioxyphenylalanins unterbleibt. Dies soll in der Haut abgelagert und dort in das Pigment umgewandelt werden:



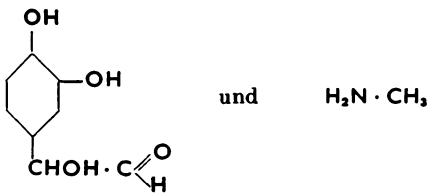
Tyrosin Dioxyphenylalanin Adrenalin

Diese Theorie ist aber experimentell ebensowenig bewiesen wie die Angabe, daß Nebennierenmark Tyrosin über Tyramin in Adrenalin umwandelt:



Tyrosin Tyramin Adrenalin

Die leichte Oxydierbarkeit, die das Adrenalin im Reagensglas zeigt, hat es auch im Organismus. Auf ihr beruht die außerordentliche Flüchtigkeit der Adrenalinwirkung. Adrenalinmengen, die die Leistungsfähigkeit des Kreislaufs fast bis zum äußersten beanspruchen, führen nur für wenige Minuten zu einer *Blutdrucksteigerung*, weil das Adrenalin — vorwiegend in der Leber — rasch oxydativ zerstört wird. Das dabei wirk-



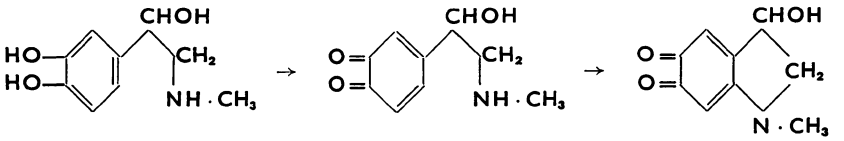
Brenzkatechin-Glykolaldehyd Methylamin

same Ferment wirkt auch auf andere substituierte Amine, und zwar in der Weise, daß das entsprechende Amin abgespalten wird und außerdem ein Aldehyd entsteht, z. B. aus Adrenalin, Brenzkatechin-Glykolaldehyd und Methylamin (s. o.).

Die Blutdrucksteigerung beruht auf dem Zusammenwirken mehrerer Faktoren. Es kommt zur Entleerung der Blutdepots, zu einer Verstärkung und Beschleunigung der Herzaktion und zu einer Verengerung der präcapillären Arterien sowie der Capillaren, kurz zu einem Zustand, wie er bei einer Reizung der sympathischen Nerven des Kreislaufsystems entstehen würde. Auch an den meisten übrigen Organen, die sympathisch innerviert sind, im wesentlichen also an glattmuskeligen Organen, treten Erscheinungen einer allgemeinen sympathischen Reizung auf (s. jedoch S. 241). Charakteristisch ist die Hemmung der meisten fördernden Wirkungen des Adrenalins durch zwei Alkaloide des Mutterkorns, das *Ergotoxin*

und das *Ergotamin.* (Wegen näherer Einzelheiten über die Wirkung des Adrenalins auf den Kreislauf und die glatte Muskulatur ebenso wie wegen der physiologischen Erregung der Adrenalinsekretion s. REIN: Physiologie.) Es sei aber auch hier darauf hingewiesen, daß nach REIN trotz der starken Wirkung des Adrenalins auf den Blutdruck im Tierversuch, *seine eigentliche physiologische Bedeutung nicht in der Regulation des Blutdrucks sondern in der der Blutverteilung besteht*; denn diejenigen Adrenalinmengen, die die Nebennieren ans Blut abgeben, sind so klein, daß sie den Blutdruck nicht beeinflussen, die Verteilung der zirkulierenden Blutmenge jedoch verändern.

Neben der Wirkung auf den Kreislauf und die glatte Muskulatur der autonom innervierten Organe ist eine der biologisch wichtigsten Wirkungen des Adrenalins die auf den Stoffwechsel. Schon durch ziemlich kleine Adrenalinmengen, die ohne Einfluß auf den Blutdruck sind, wird der Grundumsatz erheblich gesteigert. Die Steigerung des Stoffwechsels kommt nicht auf zentral-nervösem Wege zustande, sondern durch eine direkte Adrenalinwirkung auf die Gewebe, sie läßt sich auch am überlebenden Gewebe als Oxydationssteigerung nachweisen. Wahrscheinlich beruht sie nicht auf dem Adrenalin selbst, sondern auf seinem Oxydationsprodukt *Adrenochrom.* Dies dient als Wasserstoffüberträger bei bestimmten Oxydationen. Seine Bildung aus dem Adrenalin führt über das entsprechende Chinon.



Adrenalin Adrenochrom

Mit der allgemeinen Stoffwechselsteigerung steht in engstem Zusammenhang die *Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel.* Schon sehr kleine Adrenalinmengen bewirken eine starke Glucosurie (BLUM) wegen einer Steigerung des Blutzuckers auf 0,5—0,7%. Die Ursache der Hyperglykämie ist die Mobilisierung und der Abbau der Glykogenvorräte des Körpers, und zwar keineswegs, wie man früher allgemein annahm, ausschließlich oder auch nur vorwiegend in der Leber als vielmehr in der Skeletmuskulatur. Dies ist besonders an Tieren mit glykogenarmer Leber gut nachweisbar. Zunächst wird zwar in der Leber Glykogen gespalten und als Traubenzucker ans Blut abgegeben, aber daneben und in höherem Grade erfolgt die Blutzuckersteigerung auf Kosten des Muskelglykogens. Nach CRAMER kommt es unter Adrenalin am Gesamtorganismus nur dann zu einer Glykogenmobilisierung, wenn die Adrenalindosen ausreichen, um eine Minderdurchblutung des Muskels und damit eine lokale Anaerobiose herbeizuführen.

Zwischen den Glykogenabbau im Muskel und die Hyperglykämie ist die Leber eingeschaltet. Im Muskel entsteht beim Glykogenabbau nicht Glucose, sondern Milchsäure. Diese tritt ins Blut über, so daß auch der Milchsäurespiegel des Blutes ansteigt. Die Milchsäure wird in der Leber zu Glucose aufgebaut, nun zum größten Teil ins Blut abgegeben und weitgehend durch die Niere ausgeschieden. Aber ein Teil der

neugebildeten Glucose und vielleicht auch ein Teil der im Blute kreisenden gelangt als Glykogen in der Leber zur Ablagerung. Im Verlaufe einiger Stunden sind Milchsäure und Zucker im Blut wieder auf normale Werte abgesunken; dabei ist der Glykogengehalt der Muskulatur fast erschöpft, derjenige der Leber dagegen bedeutend höher als vor der Adrenalininjektion. Die Abb. 29 und 30 zeigen diese Zusammenhänge mit aller Deutlichkeit. (Die Angaben für Leber- und Muskelglykogen beziehen sich auf den *gesamten* Glykogenbestand in diesen Organen!)

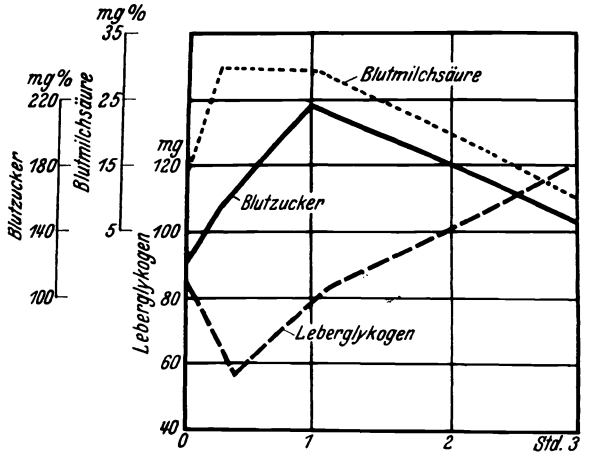


Abb. 29. Wirkung des Adrenalins auf den Kohlehydratstoffwechsel von Muskel und Leber bei der Ratte. (Nach CORI.)

Aber damit ist die Gesamtheit der Vorgänge bei der Adrenalinhyperglykämie und -glucosurie noch nicht erschöpft. Oft ist die Zuckerausscheidung wesentlich größer als der gesamte Kohlehydratbestand der Tiere gewesen sein kann. Das beruht wahrscheinlich auf einer Neubildung von Zucker aus Fett. Das Leberfett wird durch Adrenalin beschleunigt zum Verschwinden gebracht; beim Hungertier kann die Glucosurie, die wegen Erschöpfung der Reserven des Körpers aufgehört hatte, durch Ölinfusion wieder ausgelöst werden.

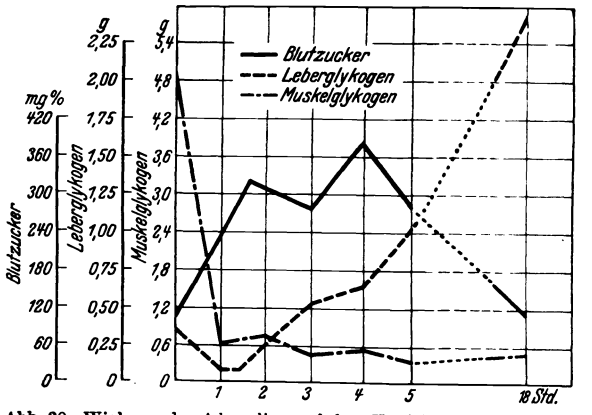


Abb. 30. Wirkung des Adrenalins auf den Kohlehydratstoffwechsel der Leber und des Muskels bei der Ratte. (Nach CORI.)

Es ist vielfach untersucht worden, ob die von CL. BERNARD entdeckte Glucosurie beim Einstich in den Boden des vierten Ventrikels *(Zuckerstich)* durch eine Adrenalinausschüttung aus den Nebennieren infolge einer von einem „Zuckerzentrum" ausgehenden sympathischen Reizung zustande kommt. Allem Anschein nach ist ein derartiger Mechanismus an der Zuckerstichglucosurie beteiligt, daneben erfolgt aber auch noch eine Glykogenmobilisierung in der Leber durch einen direkt an ihr angreifenden sympathischen Reiz (s. S. 335).

Da Adrenalin eine Steigerung des Blutdrucks und des Blutzuckers, in gewissem Umfange auch des Leberglykogens sowie eine Erhöhung des Grundumsatzes hervorrufen kann, liegt es nahe, für die bei Entfernung der Nebennieren auftretende Senkung des Blutdrucks, des Blutzuckers und

des Stoffwechsels den Ausfall des Adrenalins verantwortlich zu machen. Das ist aber wahrscheinlich nicht richtig, da diese Ausfallserscheinungen erst sehr allmählich eintreten, während die Wirkung des Adrenalins eine überaus rasche ist, auf seinem Fehlen beruhende Störungen daher unmittelbar eintreten müßten. Da sich außerdem die Störungen des Kohlehydratstoffwechsels, wie der Anstieg des Blutzuckers, des Leber- und Muskelglykogens zeigt, durch Injektion von Nebennierenrindenextrakten beseitigen lassen, dürfte an ihrer Entstehung der Ausfall der Rindenfunktion mindestens mitbeteiligt sein.

Durch die wechselnde Größe der Adrenalinabgabe ins Blut ist eine weitgehende Beherrschung des Kohlehydratstoffwechsels gewährleistet. Seine feine Regulation ist aber nur möglich durch das Zusammenwirken des Adrenalins mit einem zweiten Hormon, das gerade die entgegengesetzte Wirkung hat: Erniedrigung des Blutzuckerspiegels und Vermehrung des Glykogens. Dies Hormon ist das *Insulin*, das in der Bauchspeicheldrüse gebildet wird.

c) Bauchspeicheldrüse.

Die Aufklärung der Beziehungen zwischen der Bauchspeicheldrüse und dem Zuckerstoffwechsel gelang, nachdem schon vorher entsprechende Vermutungen von verschiedenen Forschern geäußert worden waren, durch die Versuche von v. MERING und MINKOWSKI (1889): vollständige Bauchspeicheldrüsenexstirpation beim Hunde führt zu einem Krankheitsbild, das mit der *Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus)* des Menschen die größte Ähnlichkeit hat und deshalb als *Pankreasdiabetes* bezeichnet wird. Es kommt unter starker Abmagerung der Tiere zu einer erheblichen Zuckerausscheidung bei stark vermehrter Harnbildung (Polyurie). Die Tiere magern rasch ab, werden vermindert leistungsfähig und sterben nach etwa 4 Wochen. Der Zuckergehalt des normalerweise zuckerfreien Harns kann bis auf 10% ansteigen. Die Ursache dafür ist eine Hyperglykämie, bei der der Blutzucker bis zu Werten von 0,3—0,4%, nach reichlicher Kohlehydratkost bis zu 0,8% ansteigen kann. Hyperglykämie und Glucosurie treten fast unmittelbar nach Entfernung des Pankreas ein. Der Glykogenbestand des Körpers, vor allem der Leber und der Skeletmuskulatur sinken auf niedrige Werte ab, lediglich das Herz hält relativ viel Glykogen fest. Verfütterter Traubenzucker wird vom Körper nicht fixiert, sondern erscheint nach kurzer Zeit fast vollständig im Harn; auch Stärke, Malz- und Rohrzucker werden nahezu quantitativ als Traubenzucker ausgeschieden, lediglich Fruchtzucker wird vom Körper noch einigermaßen ausgenutzt. Trotzdem ist der Zuckerverbrauch des Körpers nicht vollständig aufgehoben, vor allem kann das Hauptorgan des Zuckerumsatzes, die Skeletmuskulatur — allerdings in geringem Umfange — noch Zucker verwerten. Die Zuckerausscheidung geht auch noch weiter, wenn die Tiere kohlehydratfrei ernährt werden, *im diabetischen Organismus entsteht durch einen gesteigerten Eiweißabbau Zucker in großen Mengen*, der ebenfalls im Harn ausgeschieden wird. Als Folge des gesteigerten Eiweißabbaus ist die N-Ausscheidung im Harn erheblich erhöht, und zwar findet sich der Stickstoff nicht wie im normalen Organismus als Harnstoff, sondern überwiegend als Ammoniak, das zur Neutralisation der vermehrt gebildeten Säuren dient (s. unten, sowie S. 436). Ob auch aus Fett Kohlehydrat neu gebildet wird, ist oft behauptet, aber nicht mit Sicherheit bewiesen.

Der Ort der Zuckerbildung ist die Leber: bei entleberten Tieren oder bei Tieren, bei denen durch Anlage einer Eckschen Fistel (Bildung einer Anastomose zwischen Pfortader und unterer Hohlvene, s. S. 383) die Leber aus der Zirkulation ausgeschaltet ist, sinkt der Blutzucker ab. Trotz der allgemeinen Glykogenverarmung des diabetischen Tieres kann bei reichlicher Kohlehydratzufuhr doch noch ein geringer Glykogenansatz erfolgen. Auf den vermehrten Eiweißabbau ist die Steigerung des Grundumsatzes zurückzuführen, dabei ist wegen der nahezu aufgehobenen Kohlehydratverbrennung der R.Q. sehr niedrig, er liegt um 0,7.

Sehr häufig tritt bei den pankreasdiabetischen Hunden auch eine *Ausscheidung von Ketonkörpern* (Aceton, Acetessigsäure, β-Oxybuttersäure) als Produkten einer unvollständigen Verbrennung von Fett und einigen Aminosäuren auf (s. S. 355, 365). *Die starke Vermehrung der Ketonkörper ist auf die Störung des Kohlehydratabbaus zurückzuführen* (s. S. 359). Im Tagesharn von diabetischen Hunden sind bis zu 6 g Aceton und Acetessigsäure aufgefunden worden. Auch im Blute finden sich erhebliche Mengen von Acetonkörpern, so daß in schweren Fällen wegen der Säureanhäufung eine Verschiebung der Blutreaktion nach der sauren Seite erfolgt, die man als *Acidose* bezeichnet. In leichteren Fällen kommt es nicht zu einer eigentlichen Reaktionsverschiebung, sondern nur zu einer Verminderung der Alkalireserve: *kompensierte Acidose*. Die nicht kompensierte Acidose führt zu schweren Bewußtseinstrübungen und schließlich im *Coma diabeticum* bei abnorm vertiefter Atmung zu völligem Bewußtseinsverlust und zum Tode.

Die Symptome des experimentellen Pankreasdiabetes entsprechen in jeder Einzelheit vollständig dem spontan auftretenden Diabetes beim Menschen und tatsächlich sind öfters bei der Zuckerkrankheit auch histologische Veränderungen der Bauchspeicheldrüse beschrieben worden. Der Zusammenhang dieses Organs mit dem Diabetes wurde aber erst widerspruchslos geklärt, als die Isolierung des Pankreashormons (1922 Banting und Best) gelang. Es wird in den Langerhansschen Inseln, also den Teilen der Drüse gebildet, die aus soliden Zellhaufen ohne Drüsenlumen und ohne Ausführungsgang bestehen und für die äußere Sekretion des Pankreas ohne Bedeutung sind. Den klarsten Beweis dafür brachten Versuche an Knochenfischen, bei denen das Inselorgan vom eigentlichen Pankreas getrennt liegt. Die alleinige Exstirpation des Inselorgans führt zur Hyperglykämie, die Injektion von Extrakten aus seinen Zellen senkt den Blutzucker, dagegen sind Extrakte aus dem eigentlichen Pankreas wirkungslos.

Wegen seiner Bildung in den Inselzellen ist das Hormon als *Insulin* bezeichnet worden. Schon vor Banting und Best waren verschiedentlich wirksame Pankreasextrakte hergestellt worden, aber erst diese Forscher haben eine einfache und sichere Methode der Gewinnung gefunden. Viele frühere Mißerfolge sind aus der Zerstörung des Insulins durch die eiweißspaltenden Fermente des Pankreas zu erklären. Die Fermentwirkung läßt sich durch Extraktion der Drüse mit saurem Alkohol ausschalten. Die gewonnenen Extrakte können auf sehr verschiedene Weise gereinigt und konzentriert werden.

Das Insulin ist ein Eiweißkörper mit einem Molekulargewicht von etwa 35500. 1925 hat Abel als erster Insulin krystallisiert erhalten. Dieses krystallisierte Insulin ist anscheinend nicht reines Eiweiß, sondern enthält Spuren an Zinksalz. Seine Hydrolyse ergab nur wenige Aminosäuren, und zwar Cystin 12%, Tyrosin 12%, Glutaminsäure 21%, Leucin 30%,

Arginin 3%, Histidin 8% und Lysin 2%. Ein Teil des Schwefels ist leicht abspaltbar.

Es sind mehrfach außer dem krystallisierten Insulin, das eine ziemlich konstante Wirkungsstärke hat, amorphe Insuline mit höherer physiologischer Wirkung beschrieben worden. Daraus hat sich die Vorstellung entwickelt, daß das Insulin keine einheitliche Molekülgröße hat, sondern daß man bei der Krystallisation nur eine Fraktion etwa gleich großer Moleküle erhält, wogegen die kleineren Moleküle in Lösung bleiben. Das würde bedeuten, daß für die Insulinwirkung nicht das ganze in seiner Größe und Zusammensetzung veränderliche Molekül verantwortlich ist, sondern nur eine kleine durch Peptidbindung verankerte Gruppe (FREUDENBERG). Man hat zunächst in dem leicht abspaltbaren Schwefel die Ursache der Insulinwirkung gesehen, das scheint aber nicht zuzutreffen, da der Verlust der Wirksamkeit und die Abspaltung des Schwefels einander nicht parallel gehen. Durch Acetylierung, Veresterung oder Umsetzung mit Formaldehyd wird das Insulin inaktiviert, es läßt sich durch Wiederabspaltung der eingeführten Gruppen aber teilweise regenerieren. Aus derartigen Versuchen kann geschlossen werden, daß die Wirkung an die Gegenwart freier Hydroxyl- oder Iminogruppen gebunden ist. Die Auswertung von Insulinpräparaten erfolgt im biologischen Versuch meist am Kaninchen. Als *internationale Einheit* gilt diejenige Menge, die den Blutzucker eines etwa 2 kg schweren, 24 Stunden hungernden Kaninchens innerhalb von 3 Stunden auf 0,045% herabsetzt. Krystallisiertes Insulin enthält etwa 25 Einheiten pro mg.

Das Insulin ist nur bei intravenöser oder subcutaner Injektion wirksam, da es als Eiweißkörper von den Verdauungsfermenten zerstört wird. Nach der Injektion größerer Dosen beim normalen Tier oder Menschen zeigt sich Unruhe und Übererregbarkeit, es treten Muskelzuckungen und ausgedehnte Krämpfe auf, schließlich erfolgt der Tod. Dieser ganze Symptomenkomplex ist von einem stetigen Abfall des Blutzuckers begleitet. Die ersten Krampfzeichen treten bei Blutzuckerwerten von etwa 0,04% ein. Da sich durch Verfütterung oder Injektion von Glucose alle Störungen schlagartig beseitigen lassen, kann man sie als Folgezustand der Blutzuckersenkung ansehen und bezeichnet sie deshalb als *hypoglykämischen Schock*. Außer durch Glucose ist der Schockzustand auch durch einige andere Zucker, die leicht in Glucose übergehen, besonders Mannose und Maltose, zu beheben. Auch Adrenalininjektionen führen zu vorübergehendem Anstieg des Blutzuckers und beseitigen die Zeichen der Hypoglykämie. Als Gegenreaktion gegen die Insulinwirkung kommt es an sich schon zu einer Adrenalinabgabe. Wir sehen hier eine Selbstregulation am Werke, die für die Einstellung und Erhaltung des Blutzuckerspiegels unter normalen Verhältnissen bedeutungsvoll ist. Jede Adrenalinausscheidung ins Blut wird durch eine nachfolgende Insulinabgabe in ihrer Wirkung auf den Zuckerspiegel kompensiert und ebenso wird einer übergroßen Insulinproduktion durch eine Adrenalinsekretion entgegengewirkt, so daß der Blutzuckerwert durch Spiel und Gegenspiel von Adrenalin und Insulin bestimmt wird. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch mit zunehmender Deutlichkeit, daß an der Regulation des Blutzuckerspiegels außer dem Insulin und dem Adrenalin noch andere Faktoren beteiligt sind. Das gilt in erster Linie von der Nebennierenrinde (s. S. 199), die ihrerseits wieder vom Hypophysenvorderlappen in ihrer Funktion beeinflußt wird (s. S. 234). Ob auch noch die sog. Stoffwechselhormone der Hypophyse von Bedeutung sind, soll hier nicht erörtert werden (s. S. 235f.). Die Frage, ob und welche nervösen Regulationen außerdem noch für die Regelung des Kohlehydratstoffwechsels verantwortlich sind, ist noch nicht geklärt. Bildung und Abgabe des Insulins richten sich jedenfalls nach dem Bedarf. Im Hunger und bei kohlehydratarmer Kost sind sie gering, kohlehydratreiche Nahrung regt sie an.

Am diabetischen Organismus beseitigt Insulin in geeigneter Dosierung vorübergehend alle Stoffwechselveränderungen. Der Blutzucker sinkt ab,

die Ketonkörperbildung wird unterdrückt, der R.Q. steigt als Zeichen der Zuckeroxydation auf den Wert 1 an, aber die Wirkung hält nur 4—7 Stunden an. Das Blutfett und die Fettbestände in der Leber des pankreasdiabetischen Hundes nehmen unter Insulin in kurzer Zeit stark ab, die Verminderung des Fettumsatzes läßt eine Fettablagerung in den Organen der stark abgemagerten Tiere wieder zu.

Die Frage nach dem Schicksal des Zuckers, der unter der Insulinwirkung aus dem Blute verschwindet, ist aufs engste verknüpft mit der Frage nach dem Wesen der diabetischen Stoffwechselstörung. Hier haben sich lange zwei Theorien gegenübergestanden, von denen die eine die Zuckerüberschwemmung des diabetischen Organismus auf eine mangelnde Zuckerverbrennung zurückführte, die zweite in ihr die Folge des Verlustes der Fähigkeit zur Fixation des Zuckers im Gewebe, also zum Glykogenaufbau sah. Das Tierexperiment ergab, daß beide Faktoren zusammenwirken. BEST, DALE, HOET und MARKS durchströmten Katzen, denen mit Ausnahme der Leber die Baucheingeweide entfernt waren, mit insulinhaltigem Blut, dem bekannte Mengen Traubenzucker zugesetzt waren. Sie errechneten aus dem Sauerstoffverbrauch die Menge des oxydierten Zuckers, bestimmten die Zuckerabgabe aus Leber, Muskulatur und Blut, sowie den Glykogengehalt der Muskulatur vor und nach dem Versuch und konnten aus diesen Werten eine Bilanz aufstellen (s. Tabelle 35).

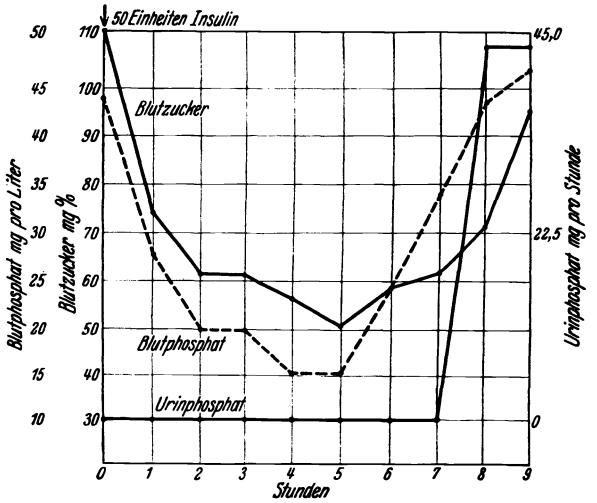


Abb. 31. Insulinwirkung auf Blutzucker und -phosphat und auf Harnphosphat. (Nach EADIE, MCLEOD und NOBLE.)

Tabelle 35. Bilanz der Insulinwirkung.

Zuckerabgabe der Leber	0,934 g
Zuckerabgabe der Muskeln	0,960 g
Zuckerabgabe des Blutes	0,220 g
Infundierte Zuckermenge	3,250 g
	5,364 g
als Muskelglykogen abgelagert	2,82 g
oxydierter Zucker	2,97 g
	5,79 g

Die insgesamt verschwundene Zuckermenge wird also innerhalb der Fehlergrenzen durch den als Glykogen in der Muskulatur abgelagerten und den mehr verbrannten Zucker gedeckt. Bei geringen Insulindosen, die nicht zu starker Blutzuckersenkung führen, wird auch in der Leber Glykogen abgelagert. An welcher Stelle des komplizierten Aufbau- und Abbauweges der Kohlehydrate das Insulin angreift, ist trotz vieler Untersuchungen noch nicht geklärt. Die Störung betrifft in erster Linie die Leber. Die Muskulatur enthält auch beim diabetischen Tier noch gewisse Mengen von Glykogen; dies wird erst dann mobilisiert, wenn beim hypo-

glykämischen Schock die Krämpfe einsetzen. Auch der anaerobe und aerobe Zuckerabbau im Muskel geht noch vonstatten. Als Wirkung des Insulins kann man bei seiner Injektion, aber auch bei Zusatz zu isoliertem Gewebe eine Steigerung der Oxydationen feststellen. Nach Insulin nimmt fernerhin der Gehalt des Muskels an Hexosephosphorsäure zu. Eine Beeinflussung des Phosphatstoffwechsels zeigt auch die Verfolgung des anorganischen Phosphates im Blute. Aus Abb. 31 geht hervor, daß gleichzeitig mit dem Zucker das Phosphat im Blute absinkt und die Phosphatausscheidung im Harn niedrig ist. Mit dem Nachlassen der Insulinwirkung steigen Blutzucker, Blutphosphat und Phosphatausscheidung in gleicher Weise wieder an.

Es sei nur kurz erwähnt, daß im Pankreas noch ein weiteres Hormon, das *Kallikrein* (KRAUT und FREY), gebildet wird, das eine blutdrucksenkende Wirkung hat. Das Kallikrein ist ein hochmolekularer nicht dialysierbarer Körper, seine chemische Natur ist gänzlich unbekannt, jedenfalls zeigt er keine für Eiweißkörper, Fette, Kohlehydrate oder Nucleinstoffe charakteristischen Reaktionen.

d) Schilddrüse.

Tierversuche, Schilddrüsenoperationen am Menschen, angeborenes Fehlen oder Mißbildungen der Schilddrüsen und schließlich auch während des späteren Lebens eintretende Veränderungen der Schilddrüse haben zusammen allmählich eine weitgehende Klärung der Schilddrüsenfunktion erbracht.

Abb. 32. Wirkung der Schilddrüsenentfernung auf das Wachstum junger Kaninchen. Alter der Tiere 12 Wochen. Links normales Tier (1630 g), rechts 2 operierte Tiere (840 und 760 g). (Nach BASINGER.)

Menschen mit angeborenem Fehlen der Schilddrüse leben meist nur wenige Jahre; bei hochgradiger Unterentwicklung der Drüse zeigt sich Schwerhörigkeit sowie allgemeine körperliche und geistige Schwäche, das Wachstum und die geschlechtliche Entwicklung bleiben auf kindlicher Stufe stehen; man bezeichnet den Zustand als *Kretinismus*. Die Wachstumsstörung betrifft vor allen Dingen die langen Röhrenknochen, so daß bei relativ großer Rumpflänge die Extremitäten zu kurz sind. Dabei bleiben die Epiphysenfugen bis ins 2.—3. Jahrzehnt offen. Störungen des Gehörs und der Sprache bis zur Taubstummheit sind beobachtet. Sowohl im intellektuellen wie im seelischen Bereich besteht ein Mangel an Aktions- und Reaktionsbereitschaft.

Bildet sich die Unterfunktion der Schilddrüse erst später aus, so sind die Ausfallserscheinungen nicht ganz so schwerwiegend, aber auch dann sind die geistigen Fähigkeiten sehr gering. Auffallend ist eine teigig-ödematöse Schwellung der blassen und trockenen Haut, die dem Krankheitsbild den Namen *Myxödem* eingetragen hat. Wegen der durch die Hautveränderung bedingten sackartigen Vorwölbung des Augenlides ist die Lidspalte erweitert. Die Reflexerregbarkeit und die elektrische Erregbarkeit besonders im vegetativen Nervensystem sind meist deutlich herabgesetzt, so daß der Ablauf aller Funktionen geistiger und körperlicher Art außerordentlich träge ist.

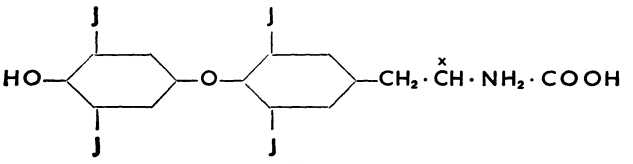
Veränderungen, wie sie für das Myxödem charakteristisch sind, treten auch bei vollständiger operativer Entfernung der Schilddrüse

auf. Daneben findet sich ein allgemeiner Verfall der Körperkräfte *(Cachexia strumipriva)* und eine erhöhte Krampfbereitschaft der Muskulatur *(Tetanie)*. Diese ist aber als Folge der Mitentfernung der in die Schilddrüse eingelagerten Nebenschilddrüsen erkannt worden, so daß heute bei Kropfoperationen ein Teil der Schilddrüse und die Nebenschilddrüsen zurückgelassen und damit die Ausfallserscheinungen verhütet werden oder doch nur sehr selten vorkommen. Wird bei jungen Tieren die Schilddrüse entfernt, so sind besonders die Wachstumsstörungen sehr deutlich (s. Abb. 32). Es ist wahrscheinlich, daß die eigentlichen Wachstumsstörungen, die in einer herabgesetzten enchondralen Ossifikation bestehen, nicht auf einer direkten Schilddrüsenwirkung beruhen, sondern dadurch zustande kommen, daß mit dem Ausfall der Schilddrüse auch der Reiz für die Bildungsstätte des Wachstumshormons, die Hypophyse, fehlt (s. S. 233). Bei allen Zuständen mit herabgesetzter Schilddrüsenfunktion ist auch der Stoffwechsel sehr träge. Der Grundumsatz ist um 20—30 % erniedrigt, die Stickstoffausscheidung verringert, die Körpertemperatur herabgesetzt, die Herztätigkeit stark verlangsamt. Bei angeborener oder im späteren Leben sich ausbildender Unterfunktion der Schilddrüse hypertrophiert die Drüse, es bildet sich ein *Kropf (Struma)*; dabei ist das Schilddrüsengewebe meist vermindert und in seiner histologischen Struktur verändert, die Kropfbildung geht im allgemeinen auf Vermehrung des Fettes und des Bindegewebes zurück.

Eine echte Hypertrophie der Schilddrüse findet sich bei der Basedowschen *Krankheit*, bei der neben der Hypertrophie auch alle Symptome einer verstärkten Funktion der Schilddrüse bestehen. Der Grundumsatz kann das Doppelte des normalen betragen, so daß die Körpertemperatur erhöht ist. Dabei ist in erster Linie die Fettverbrennung gesteigert, der R.Q. liegt bei 0,77 statt bei 0,82. Die Haut ist zart, dünn und gut durchblutet, die Herzaktion erheblich beschleunigt. Die Augen springen stark vor und haben einen leuchtenden Glanz *(Exophthalmus)*. Auch die psychische Erregbarkeit ist — oft bis zur Ideenflucht — gesteigert.

Die verschiedenen Formen der angeborenen oder sich spontan entwickelnden Unterfunktion der Schilddrüse finden sich sehr häufig in bestimmten Ländern oder Landesteilen. Als einer der auslösenden Faktoren ist schon frühzeitig eine zu geringe Jodzufuhr in der Nahrung, besonders ein zu niedriger Jodgehalt des Wassers verantwortlich gemacht worden. Daß dieser Zusammenhang besteht, geht aus Erfahrungen hervor, die in einigen Ländern (Schweiz, USA.) mit der prophylaktischen Verabfolgung von jodhaltigem Kochsalz gemacht worden sind. Schon die regelmäßige Zufuhr von etwa 80 γ Jod pro Tag hat zu einer erheblichen Abnahme des „endemischen Kretinismus" geführt. Ferner ist gezeigt worden, daß dem Körper zugeführtes Jod sich vor allem in der Schilddrüse anreichert. In kropfreichen Gegenden mit jodarmem Wasser finden sich immer große aber jodarme Schilddrüsen. Das Jod scheint in dem die Drüsenfollikel anfüllenden Kolloid enthalten zu sein, da Jodgehalt und Kolloidgehalt der Schilddrüse einander weitgehend parallel gehen. Ob neben dem Jodmangel noch andere Faktoren zur Ausbildung des Kretinismus und des Myxödems beitragen, ist nicht sichergestellt, aber wahrscheinlich. Das gilt besonders für allgemeine klimatische Faktoren besonders für die Dauer und die Intensität der Sonneneinstrahlung.

Bei dem Versuche, die wirksame Substanz aus der Schilddrüse zu isolieren, erhielt bereits 1895 BAUMANN einen *Jodothyrin* genannten Stoff, der Jod in organischer Bindung enthielt, aber noch nicht einheitlich war. Später wurde ein jodhaltiger Eiweißkörper, das *Thyreoglobulin*, erhalten (OSWALD), der aber keine konstante Zusammensetzung hatte, weil sein Jodgehalt stark schwankte; bei seiner Aufspaltung entstand Jodothyrin. Beide Stoffe sind als solche nicht in der Schilddrüse präformiert, zeigen aber bei der Verfütterung alle typischen Schilddrüsenwirkungen. Der erste einheitliche und chemisch reine Wirkstoff aus der Schilddrüse ist das von KENDALL nach alkalischer Hydrolyse der Schilddrüse gewonnene *Thyroxin*, dessen Konstitution von HARINGTON aufgeklärt und durch die Synthese bewiesen wurde. Es ist der p-Oxy-dijod-phenyläther des Dijodtyrosins. Es ist sehr wahrscheinlich, daß das Thyroxin aus dem Tyrosin gebildet wird:



Thyroxin

Das aus der Schilddrüse und das synthetisch gewonnene Thyroxin sind optisch inaktiv, wahrscheinlich erfolgt bei der Aufarbeitung der Drüsen die Racemisierung des natürlich vorkommenden l-Thyroxins, dessen biologische Wirksamkeit etwa dreimal stärker als die des d-Thyroxins ist. Das synthetische und das aus der Drüse gewonnene Produkt unterscheiden sich nicht in ihrer Wirksamkeit. Von dem gesamten Jodgehalt der Schilddrüsen geht bei der Darstellung etwa die Hälfte verloren, wahrscheinlich durch Aufspaltung des Thyroxins und eines weiteren jodhaltigen Bestandteiles, des 3.5-Dijodtyrosins, der *Jodgorgosäure* (s. S. 68). Andere Jodverbindungen sind anscheinend in der Schilddrüse nicht enthalten.

Das Dijodtyrosin kann in gewissem Maße als Antagonist des Thyroxins wirken. Nach klinischen Beobachtungen lassen sich mit ihm die Erscheinungen der Hyperthyreose mildern, anderseits durch Überdosierung sogar myxödematöse Zustände erzielen.

Das Thyroxin ist zwar das wirksame Prinzip der Schiddrüse, es ist aber in der Drüse wahrscheinlich nicht in freier Form vorhanden, sondern an Eiweiß oder Polypeptide gebunden. Die Schilddrüse soll nur 0,0007‰ ihres Trockengewichtes an Thyroxin enthalten, aber die Wirkung dieses Stoffes ist so intensiv, daß schon durch tägliche Zufuhr von 0,022 mg der Grundumsatz des Myxödematösen innerhalb von zwei Wochen zur Norm gebracht wird.

Das Thyroxin hat anscheinend eine peripher stoffwechselsteigernde Wirkung, wirkt aber daneben auch auf die vegetativen Zwischenhirnzentren, vor allem diejenigen, die die chemische Wärmeregulation steuern. Auswertung des Thyroxins oder der Schilddrüsenpräparate kann entweder durch die Bestimmung der Steigerung des Grundumsatzes (siehe Abb. 33) oder durch die Beschleunigung der Metamorphose von Amphibienlarven erfolgen (GUDERNATSCH; s. Abb. 34). Außer dem Thyroxin haben auch eine Reihe von jodhaltigen Umwandlungsprodukten des Thyroxins,

allerdings in sehr abgeschwächtem Maße, eine Schilddrüsenwirkung. Bei Verfütterung ist das Thyreoglobulin, berechnet auf gleichen Jodgehalt, viel wirksamer als das Thyroxin (s. Abb. 35), offenbar weil die Löslichkeit des Thyroxins und damit auch seine Resorption schlechter ist. Bei subcutaner Injektion ist Thyroxin dagegen gut wirksam. Von den meisten übrigen Hormonen unterscheidet sich das Thyroxin durch eine langsam einsetzende, dann aber sehr lang anhaltende Wirkung. Bei Behandlung des Myxödems hat man gesehen, daß die Wirkung einer einmaligen Injektion von 10 mg Thyroxin etwa 50 Tage fortdauert. Das Schicksal der dem Organismus zugeführten Schilddrüsenstoffe ist noch nicht völlig geklärt. Der größte Teil des Jods wird schon am 1. oder 2. Tag wieder ausgeschieden, und zwar überwiegend durch die Galle. Da in anorganischer Form zugeführtes Jod nicht in der Galle erscheint, ist anzunehmen, daß das Thyroxin in der Leber abgebaut wird.

Durch Zufuhr von Schilddrüsensubstanz oder aus ihr gewonnener Wirkstoffe werden die Wachstumsstörungen bei thyreoidektomierten Tieren beseitigt, dagegen wird das Wachstum normaler junger Tiere nicht gefördert. Bei Kindern können die Folgen mangelhafter Schilddrüsenfunktion und beim Erwachsenen auch die Symptome des Myxödems beseitigt werden. Der Grundumsatz wird besonders bei mangelhafter Schilddrüsenfunktion erheblich gesteigert. Die Steigerung beruht auf verstärktem Umsatz aller Nahrungsstoffe. Nach klinischen Beobachtungen scheint das Thyroxin aber nicht in der Lage zu sein, alle Symptome einer gestörten Schilddrüsenfunktion zu beseitigen.

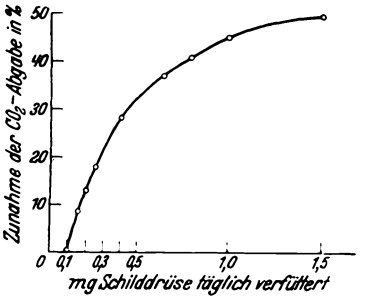


Abb. 33. Wirkung fortgesetzter Schilddrüsenzufuhr auf den Stoffwechsel der Maus. (Nach MØRCH.)

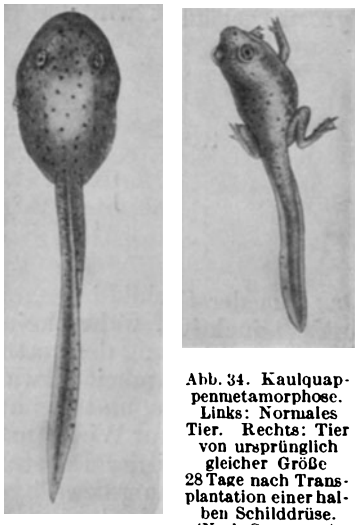


Abb. 34. Kaulquappenmetamorphose. Links: Normales Tier. Rechts: Tier von ursprünglich gleicher Größe 28 Tage nach Transplantation einer halben Schilddrüse. (Nach SWINGLE.)

e) Epithelkörperchen.

Bei der Besprechung der nach Schilddrüsenoperationen auftretenden Tetanie ist schon erwähnt worden, daß die Krampfzustände nicht mit dem Ausfall der Schilddrüsen, sondern der *Epithelkörperchen (Gld. parathyreoideae)* zusammenhängen. Dieser Zusammenhang wurde von GLEY erkannt, in dessen Versuchen an schilddrüsenexstirpierten Kaninchen nur dann Krämpfe und Todesfälle vorkamen, wenn gleichzeitig die Epithelkörperchen mitentfernt worden waren. Bei der *Tetanie* besteht eine Übererregbarkeit der motorischen und sensiblen Nerven gegen galvanische Reizung, oft treten auch spontan tetanische Kontraktionen

zunächst an den Händen, dann auch der Gesichtsmuskeln, in schwereren Fällen der gesamten Skeletmuskulatur auf. An den Zähnen finden sich charakteristische Schmelzdefekte, die Nägel werden rissig und brüchig. Bei Kindern findet sich die Tetanie häufig gleichzeitig mit der Rachitis. An Stoffwechselveränderungen ist besonders charakteristisch die Erniedrigung des Kalkgehaltes im Blute bei gleichzeitiger Erhöhung des Phosphats. Die Krämpfe treten auf, wenn der Gehalt an Ca im Blute auf Werte unter 7 mg-% abgesunken ist. Weitere Veränderungen betreffen die Knochen. Nach Entfernung der Nebenschilddrüsen bleiben junge Tiere im Wachstum zurück; der Kalkgehalt der Knochen ist bei tetaniekranken Tieren herabgesetzt. Das histologische Bild zeigt, daß die Zahl der Osteoblasten und der Osteoklasten stark vermindert ist.

Die Herstellung wirksamer Drüsenextrakte ist erstmalig COLLIP gelungen *(Parathormon)*.

Das Verfahren beruht auf einer Hydrolyse der Drüse mit verdünnter Salzsäure und Aussalzung der wirksamen Substanz in ihrem isoelektrischen Punkt bei ph 4,8. Öftere Wiederholung der Fällung führt zu weitgehender Reinigung. Die reinsten Produkte enthalten etwa 15,5% Stickstoff und geben die gebräuchlichen Eiweißreaktionen. An der Eiweißnatur des Parathormons ist um so weniger zu zweifeln als die Wirksamkeit der Präparate durch Pepsin- oder Trypsinverdauung verloren geht, so daß es nur parenteral zugeführt werden kann.

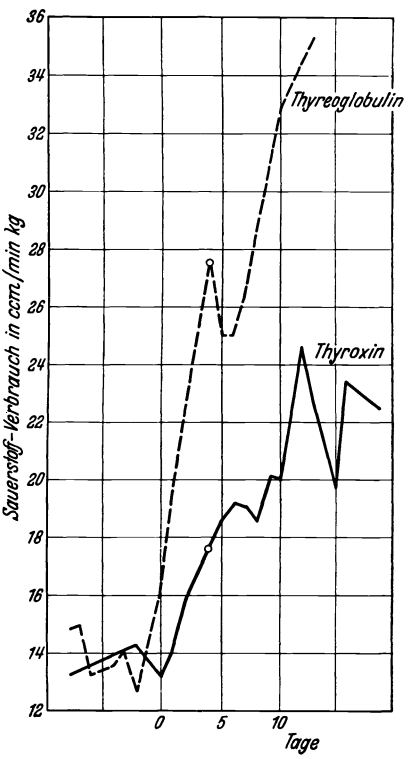


Abb. 35. Wirkung täglicher peroraler Zufuhr von 2,6 mg Jod/kg als Jodthyreoglobulin und als d,l-Thyroxin auf den Sauerstoffverbrauch der Ratte. (Nach GADDUM.)

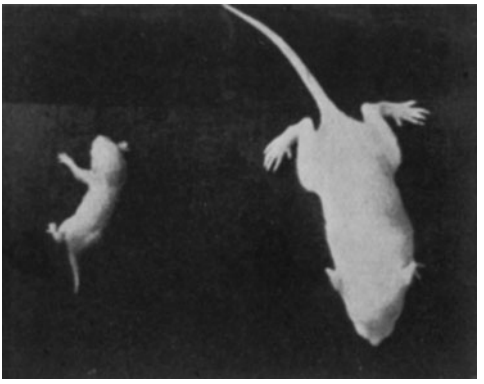
Wiederholte Injektionen des Hormons bringen das Wachstum junger parathyreoidektomierter Tiere wieder in Gang, die Zeichen der Tetanie verschwinden, der Kalkgehalt des Serums wird auf normale Werte gehoben und gleichzeitig geht sein Gehalt an anorganischem Phosphat auf die Norm zurück. Die Steigerung des Kalkgehaltes im Blute erfolgt durch Steigerung der Kalkresorption aus dem Darm, vor allem aber durch Kalkmobilisierung im Körper. Im Knochen wird durch kleine Dosen von Parathormon die Tätigkeit der Osteoblasten gefördert, so daß es zu einer Kalkablagerung kommt. Die Vermehrung des Kalkes im Blut und die ebenfalls gesteigerte Kalkausscheidung im Harn beruhen also auf einer Kalkmobilisierung in anderen Organen als im Knochen. Alle diese Wirkungen sind das Gegenteil der bei dem Ausfall der Epithelkörperchen auftretenden Störungen. Bei einer Überdosierung des Hormons tritt eine Überkompensation der Störungen auf. Der Calciumgehalt im Blute steigt auf übernormal hohe Werte, weil wegen der starken Anregung der Osteoklastentätigkeit nunmehr Knochensubstanz wieder abgebaut wird, und schließlich kommt es unter schweren Vergiftungserscheinungen zum Tode. Diese Erscheinungen haben die größte Ähnlichkeit mit der *Ostitis fibrosa generalisata* (RECKLINGHAUSENsche Krankheit), einer seltenen Erkrankung des gesamten Knochensystems, der eine Geschwulst

der Epithelkörperchen zugrunde liegt. Man nimmt an, daß normalerweise im Organismus Produktion und Abgabe des Parathormons genau den jeweiligen Bedürfnissen entsprechend aufeinander eingestellt sind, so daß es seine physiologische Funktion der Kalkaufnahme und -verteilung richtig vollziehen kann. Der jeweilige Kalkgehalt des Blutes von etwa 10 mg-% ist die Resultante dieser verschiedenen Wirkungen.

Die Ähnlichkeit in der Wirkung des Parathormons und des Vitamins D hat Versuche veranlaßt, das Parathormon durch das Vitamin D zu ersetzen. Das gelingt aber nur durch sehr große Mengen von Vitamin D. Dagegen hat sich unter den Bestrahlungsprodukten des Ergosterins, die neben dem Vitamin D_2 entstehen, ein Stoff auffinden lassen, der bei peroraler Zufuhr fast alle Symptome der Epithelkörperchenentfernung behebt (HOLTZ). Dies Bestrahlungsprodukt wird als *A.T. 10* bezeichnet, es ist ein Dihydrotachysterin (s. S. 188). Trotz ähnlicher Wirkung auf den Kalkstoffwechsel, auf dessen Normalisierung der günstige Erfolg im wesentlichen zurückzuführen sein dürfte, ist der zugrunde liegende Mechanismus jedoch verschieden von dem des Parathormons.

f) Thymus.

Trotzdem zur Aufklärung der Funktion des Thymus außerordentlich zahlreiche Untersuchungen teils über die Folgen der Thymusexstirpation teils über die Wirkung aus der Drüse hergestellter Extrakte ausgeführt worden sind, ist die Bedeutung der Drüse noch nicht restlos erkannt, ja es ist wegen der technischen Schwierigkeiten der Thymusexstirpation nicht einmal mit Sicherheit zu sagen, ob das Organ eine lebenswichtige Bedeutung



a b

Abb. 36 a u. b. Thymuswirkung. a Normales Tier, b Tier aus einem Stamm, der durch 5 Generationen mit Thymus behandelt wurde. (Nach ROWNTREE.)

hat oder nicht. Die Größe des Thymus ist vom Lebensalter abhängig, beim Menschen nimmt er vom Kindesalter bis zur Pubertät absolut und relativ zum Körpergewicht an Größe zu, um sich dann allmählich zu einem von lymphatischem Gewebe durchsetzten Fettkörper umzuwandeln. Bemerkenswert ist sein hoher Gehalt an Nucleoproteiden (Thymonucleinsäure s. S. 92). Die Abhängigkeit der Größe — und nach dem histologischen Bild zu urteilen — auch des Funktionszustandes vom Lebensalter legt die Vermutung nahe, daß seine Tätigkeit in erster Linie für das Wachstum und die Ausbildung der Geschlechtsreife erforderlich ist. Nach mancherlei widersprechenden Befunden anderer Autoren, ist es ROWNTREE gelungen, den stichhaltigen Beweis für den Zusammenhang der Thymusfunktion mit Wachstums- und Entwicklungsvorgängen zu erbringen. Sieben Generationen von Ratten wurden fortlaufend für lange Zeit mit

sauren Extrakten aus Kalbsthymus behandelt. Dabei ergab sich, daß sich jede spätere Generation sehr viel rascher entwickelte und ein stärkeres Wachstum zeigte als die vorhergehende (Abb. 36). Auch der umgekehrte Beweis wurde geführt. Bei aufeinanderfolgenden Rattengenerationen wurde der Thymus exstirpiert. Hier war jede folgende Generation wesentlich kleiner und hatte ein geringeres Gewicht als die vorhergehende, auch die gesamte körperliche Entwickelung war deutlich verlangsamt. Durch diese Versuche ist wohl die Bedeutung des Thymus für Wachstum und Entwickelung junger Tiere klar erwiesen, und es wird auch verständlich, daß der Thymus einer Rückbildung anheimfällt, wenn die körperliche Entwickelung weitgehend abgeschlossen ist. Über die chemische Natur der Wirkstoffe des Thymus ist noch nichts bekannt.

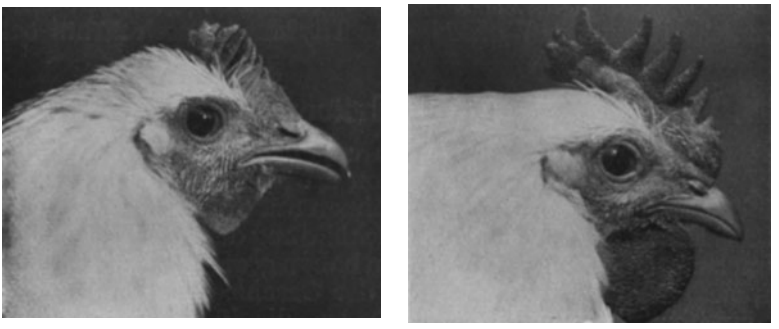
g) Keimdrüsen.

Die schon eingangs dieses Kapitels wegen der allgemeinen Bedeutung für die Lehre von der inneren Sekretion erwähnten Versuche BERTHOLDs über die Folgen der Kastration von Hähnen auf die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale und die Rückbildung der Ausfallserscheinungen durch Implantation frischer Keimdrüsen haben gezeigt, daß die Geschlechtsorganen nicht nur die Bildungsstätten der Geschlechtszellen sind, sondern daß in ihnen Wirkstoffe entstehen müssen, die für die Entwicklung des Körpers von höchster Wichtigkeit sind. Zwar ist von dieser Tatsache wohl schon seit Jahrtausenden durch Kastration von Tieren und Menschen zur Ausbildung besonderer psychischer und physischer Eigenschaften weitgehend praktischer Gebrauch gemacht worden, aber erst die Versuche von BERTHOLD haben die Zusammenhänge klar bewiesen. Leider teilten seine Untersuchungen das Schicksal mancher grundlegenden Entdeckung und gerieten in Vergessenheit. Nach vielen unkritischen Versuchen eine besondere, lebenswichtige Bedeutung der Keimdrüsen zu erweisen, sind erst seit der Jahrhundertwende, als man zu der schon von BERTHOLD angewandten Methode der Kastration und Transplantation zurückkehrte, unangreifbare Resultate gewonnen worden. Die Folgen der Kastration beim männlichen und beim weiblichen Individuum lassen sich kurz dahin schildern, daß ein kastrierter jugendlicher Organismus dauernd auf einer infantilen Entwicklungsstufe stehen bleibt, die Geschlechtsreife tritt nicht ein und auch die typischen sekundären Geschlechtsmerkmale werden nicht ausgebildet. Beim geschlechtsreifen Organismus atrophieren die äußeren Geschlechtsteile, die Brunsterscheinungen und der Geschlechtstrieb hören auf, die sekundären Geschlechtsmerkmale bilden sich zurück. Alle Ausfallserscheinungen, selbstverständlich außer der Fortpflanzungsunfähigkeit, verschwinden, wenn man frische Geschlechtsdrüsen eines anderen Tieres an irgendeiner Stelle des Körpers einpflanzt. Die Wirkung solcher Transplantationen ist vorübergehend, weil das implantierte Gewebe im Laufe der Zeit resorbiert wird. In letzten Jahren ist vor allem dank der Forschungen von BUTENANDT, MARRIAN, RUZICKA in geradezu stürmischer Entwicklung die Isolierung, Strukturaufklärung und chemische Synthese der verschiedenen geschlechtsspezifischen männlichen und weiblichen Sexualhormone gelungen. Dabei hat sich ergeben, daß alle in den Geschlechtsdrüsen entstehenden Sexualhormone zu den Sterinen in Beziehung stehen und sich aus der Formel des Cholesterins bzw. des Cholestanols und des Epicholestanols herleiten, ja sich sogar aus Sterinen oder Sterinderivaten synthetisch gewinnen lassen.

Eine der wichtigsten Entdeckungen bei der Erforschung der Sexualhormone ist die Abhängigkeit der Entwicklung und der Erhaltung der inneren Sekretion der Geschlechtsdrüsen von der Funktion des Hypophysenvorderlappens, in dem das „übergeordnete" Sexualhormon gebildet wird, auf das aber erst später eingegangen werden soll (s. S. 231).

1. Männliche Sexualhormone.

Die Frage, welchen Zellen, ob den an der Spermiogenese beteiligten oder den interstitiellen sog. „Zwischenzellen", die inkretorische Funktion des



a b

Abb. 37 a u. b. Entwicklung des Kammes beim kastrierten Hahn nach Zufuhr von männlichem Sexualhormon. a Vor b nach Behandlung. (Nach SCHÖLLER und GÖBEL.)

Hodens zukommt, ist vielfältig untersucht, aber nicht einheitlich beantwortet worden, so daß sie noch nicht als entschieden gelten kann.

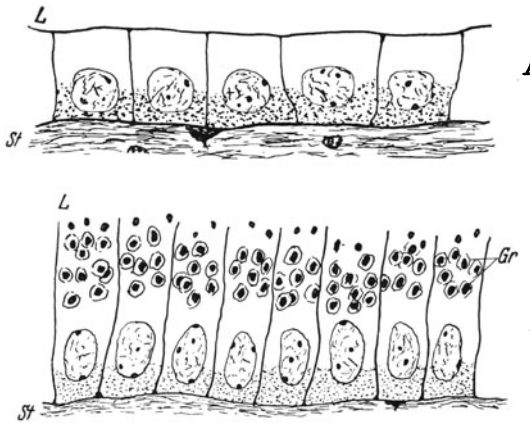
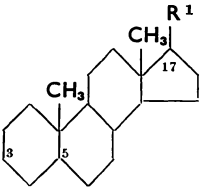


Abb 38. Vesiculardrüsentest. (Nach LÖWE und VOSS.) A Schleimhaut der Samenblase beim kastrierten Mäusemännchen. B Regeneration nach Injektion von männlichem Sexualhormon. *Gr* Sekretgranula, *L* Lumen der Samenblase, *St* Stroma der Drüsenzotte.

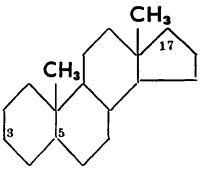
Für die Isolierung der Wirkstoffe des Hodens war die Feststellung sehr wichtig, daß Sexualhormone nicht nur im Hoden enthalten sind, sondern in ziemlich großen Mengen im Blute kreisen und in den Harn ausgeschieden werden. Der Harn ist so ein leicht zugängliches und in beliebiger Menge verfügbares Ausgangsmaterial für die Hormongewinnung. *Die aus den Harnen oder Hoden verschiedener Tierarten gewonnenen Hormone sind in ihrer Konstitution und ihrer Wirkung identisch, also artungspezifisch.* Für die Durchführung der Isolierung und für die Auswertung der Wirksamkeit der Hormone war ein zuverlässiger Test Voraussetzung. Zur Auswertung dienen im allgemeinen zwei Verfahren, entweder das Wachstum des Kammes beim kastrierten Hahn (*Hahnenkammtest* nach KOCH und MOORE, s. Abb. 37) oder das Wachstum und die histologische Struktur der Samenblasen von infantilen oder kastrierten Nagetiermännchen (*Vesiculardrüsentest*

nach LÖWE und Voss, s. Abb. 38). Die Auswertung ein und desselben Präparates liefert bei den beiden Testen öfters verschiedene Ergebnisse.

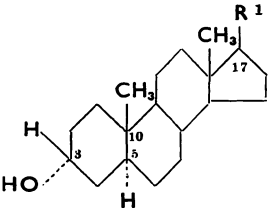
Aus dem Harn haben sich zwei männliche Sexualhormone gewinnen lassen, das *Androsteron* und das *Dehydroandrosteron*. Dazu kommt, weil im Hoden selbst aufgefunden, als eigentliches männliches Sexualhormon, das *Testosteron*. Neben diesen sind aber teils durch Abbau aus ihnen, teils durch Synthese aus Sterinen eine große Anzahl ebenfalls wirksamer



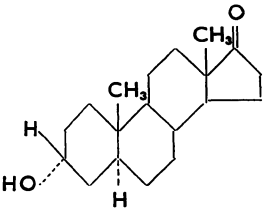
Cholestan



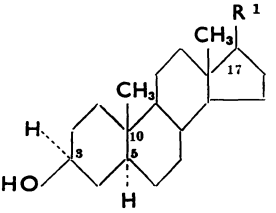
Androstan



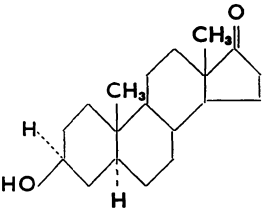
epi-Cholestanol



*(epi-)*Androsteron



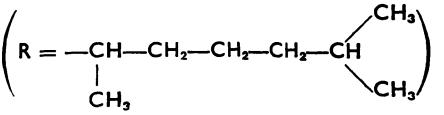
Cholestanol



n-Androsteron

Stoffe von nahe verwandtem chemischen Bau gewonnen worden, von denen nur einige weiter unten angeführt sind. Sie alle lassen sich zurückführen auf den Kohlenwasserstoff *Androstan*, der dem Grundkohlenwasserstoff des Cholesterins, dem Cholestan entspricht. Es unterscheidet sich vom Cholestan durch das Fehlen der charakteristischen Seitenkette an C_{17}.

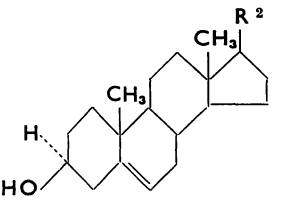
Bei allen hier wiedergegebenen Formeln ist zur Vermeidung von Verwechslungen mit dem Benzolring und anderen aromatischen, d. h. ungesättigten Ringsystemen zu beachten, daß die Ecken der Ringsysteme von C-Atomen gebildet werden und daß die Kohlenwasserstoffe selber (Cholestan, Androstan usw.) *gesättigte* Verbindungen sind; alle freien Valenzen

[1] 

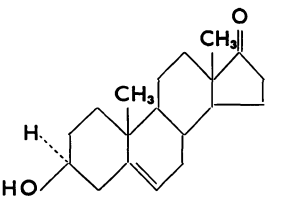
.

sind also durch Wasserstoff abgesättigt zu denken (s. die Formeln des Kapitels Sterine und Gallensäure, S. 45).

Das *Androsteron* leitet sich vom epi-Cholestanol (s. S. 47) ab und kann aus ihm durch Aboxydation der Seitenkette gewonnen werden. Interessanterweise hat das *n-Androsteron*[1], das sich vom Cholestanol ableitet, sich also nur durch die Anordnung am C-Atom 3 unterscheidet, im Hahnenkammtest nur etwa $^1/_7$—$^1/_{10}$ der Wirksamkeit des Androsterons. Ein etwa in gleicher Menge wie das Androsteron im Harn vorkommendes *Dehydroandrosteron* hat die Konfiguration des *n*-Androsterons. Es hat etwa $^1/_3$ der Wirksamkeit des Androsterons und entspricht einem Cholesterin, dessen Seitenkette vollständig aboxydiert ist:

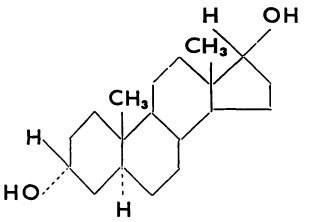


Cholesterin

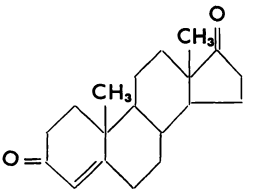


n-Dehydroandrosteron

Aus dem (epi-)Androsteron läßt sich durch Reduktion des Ketonsauerstoffs an C_{17} das Dihydro-androsteron oder *Androstan-diol* gewinnen, das wesentlich wirksamer ist als das Androsteron; aus dem Dehydroandrosteron entsteht durch Oxydation der Alkoholgruppe an C_3 ein ungesättigtes Diketon, das *Androstendion*, wobei die Doppelbindung von 5—6 nach



Androstan-diol



Androsten-dion

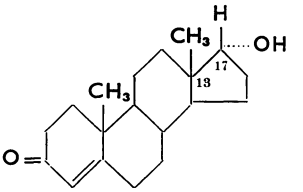
4—5 verlagert wird. Es hat im Hahnenkammtest etwa die Wirksamkeit des Androsterons, übertrifft dieses aber weitgehend in seiner Wirkung auf den Genitaltrakt der Ratte.

Die aus dem Harn isolierten männlichen Sexualhormone werden beim Kochen mit Alkali nicht zerstört, die Hormonwirkung von Hodenextrakten

[1] Zur Bezeichnung der Sexualhormone wurde hier die für die Sterine maßgebliche Nomenklatur angewandt (s. S. 46), es sind also die Substitutionen an C_3 und C_5 auf die Stellung der CH_3-Gruppe an C_{10} bezogen. Eine andere Möglichkeit ist, die Stellung der OH-Gruppe an C_3 auf die Stellung des Wasserstoffs an C_5 zu beziehen (Ruzicka). Es hat dann das epi-Cholestanol eine cis-, das Cholestanol eine trans-Konfiguration und aus dem (epi)-Androsteron wird „cis-Androsteron", aus dem n-Androsteron „trans-Androsteron." Wegen der Gefahr der Verwechslung, die eine solche Beziehung von Substitutionen im gleichen Molekül auf verschiedene Fixpunkte dieses Moleküls mit sich bringt, ist die Ruzicka-sche Bezeichnung hier nicht berücksichtigt worden.

[2] Vgl. Fußnote S. 217.

geht dabei verloren. Da ferner Harn und Hodenzubereitungen im Vergleich am Hahnenkammtest und am Vesikulartest sich durch ihre Wirkungsstärke unterscheiden, lag die Vermutung nahe, daß das eigentliche männliche Sexualhormon, das im Hoden gebildet wird und in seinen Extrakten enthalten ist, von den im Harn ausgeschiedenen Wirkstoffen verschieden ist. Dieses Hormon, das *Testosteron*, hat in seiner Struktur sehr große Ähnlichkeit mit dem Androsten-dion und kann aus ihm durch Reduktion gewonnen werden. Es ist etwa sechsmal so wirksam wie das Androsteron. Die Steigerung der Wirksamkeit durch Reduktion der Ketogruppe an C_{17}, die beim Übergang des Androsterons in das Androstandiol auftritt, findet sich also auch hier. Testosteron kommt in zwei Formen (*cis-* und *trans*-Testosteron) vor, die sich durch die Stellung der OH-Gruppe an C_{17} (in bezug auf die CH_3-Gruppe an C_{13}) unterscheiden. Die trans-Form ist die wirksamere.



trans-Testosteron

Neben dem Testosteron enthält der Hodenextrakt einen sog. „X-Faktor" von noch nicht ermittelter Struktur (LAQUEUR), durch dessen Anwesenheit die Wirksamkeit des Testosterons erheblich gesteigert wird, der aber für sich allein völlig wirkungslos ist. Auf seine Natur weisen möglicherweise die folgenden Beobachtungen hin. Gewisse Fettsäuren haben, wenn man sie gleichzeitig mit dem Testosteron verabfolgt, ebenfalls einen wirkungssteigernden Effekt. Ein solcher läßt sich ferner erzielen durch Veresterung des Testosterons mit einer großen Reihe von organischen Säuren. Am wirksamsten sind die Ester mit Propion-, Butter- und Valeriansäure, die sogar noch der Kombination von Testosteron + X-Faktor überlegen sind. Im Gegensatz zum freien Testosteron sind die Ester durch den X-Faktor nicht weiter aktivierbar.

Für den Hahnenkammtest gilt als Einheit (Kapaun-Einheit = K.E.) diejenige Stoffmenge, die je einmal an zwei aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht, am 3. oder 4. Tag eine Vergrößerung der Fläche des Kammes um 20% bewirkt. Diese Hormonmenge ist in 50—75 g Stierhoden, in 300—600 ccm Blut oder in 300—400 ccm Harn enthalten. Von den verschiedenen oben erwähnten Substanzen entsprechen einer K.E. 25—30 γ *trans*-Testosteron, 45—50 γ Androstan-diol, 150—200 γ *epi*-Androsteron, 200 γ Androsten-dion, 600 γ Dehydroandrosteron, 1400 γ *n*-Androsteron.

2. Weibliche Sexualhormone.

Während der Entwicklung des Ovariums entstehen in ihm aus den epithelialen Zellen die Keimzellen, die sich zu den *Primärfollikeln* umgestalten. Von ihren Zellen dominiert eine über alle anderen, sie liegt zentral im Follikel, wird größer und bildet sich zur Eizelle um. Im Follikel entsteht allmählich ein von Epithelzellen umgebener Hohlraum, der mit Flüssigkeit angefüllt ist, an einer Stelle der Wand liegt die Eizelle: der Primärfollikel hat sich zum GRAAF*schen Follikel* umgestaltet (s. Abb. 39). Mit dem Herannahen der Pubertät nehmen diese Veränderungen unter weiterem Größenwachstum des Follikels ihren Fortgang, bis schließlich mit dem Eintritt der Pubertät der Follikelsprung erfolgt. Dabei wird das Ei ausgestoßen und durch die Tube im Genitalschlauch abwärts befördert. Kommt es zur Befruchtung, so bettet es sich in der Uterusschleimhaut ein, sonst wird es nach außen entleert. Aus den Resten des Follikels entsteht unter Einlagerung von Fett

und gelben Farbstoffen das *Corpus luteum* (s. Abb. 40). Bei Abstoßung des Eis bildet es sich allmählich zurück und hinterläßt am Ovarium eine Narbe. Bei Eintritt einer Schwangerschaft hypertrophiert es dagegen sehr stark und bildet sich erst nach dem 4. Schwangerschaftsmonat langsam zurück.

Außer im Eierstock gehen auch in den übrigen Teilen des weiblichen Genitalapparates: Tube, Uterusschleimhaut und -muskulatur sowie Vagina Umwandlungen vor sich, die sich periodisch wiederholen. Bei diesem periodischen Geschehen sind zwei Phasen zu unterscheiden, die sich nicht bei allen Tieren gleichmäßig äußern. Beim Menschen betreffen die Veränderungen in erster Linie die Uterusschleimhaut. Während der ersten oder *Proliferationsphase* nimmt ihre Dicke erheblich zu und auch die Drüsen wachsen in die Länge, dabei sind alle Drüsenschläuche gestreckt. Gleichzeitig hat sich ein GRAAFscher Follikel bis zur vollen Größe herangebildet, und es ist zum Follikelsprung gekommen. Nach dem Follikelsprung, also gleichzeitig mit der Entwicklung des Corpus luteum, folgt die *Transformations-* oder *Sekretionsphase*. Diese hat die Aufgabe, die Schleimhaut für die Einbettung des Eis umzuwandeln. Sie wird daher sehr gut durchblutet, die Drüsen sind stark erweitert und geschlängelt und mit Sekret gefüllt. Kommt es nicht zur Befruchtung des Eis, so stößt sich etwa 14 Tage nach dem Follikelsprung die Uterusschleimhaut bis zur Basalis ab und mit dem Heranreifen des nächsten Follikels setzt der gleiche etwa 28 Tage dauernde Zyklus von neuem ein. In Abb. 41 sind diese Verhältnisse schematisch wiedergegeben. Wir wissen heute, daß diese zyklische Umwandlung der Uterusschleimhaut sich in Abhängigkeit von der innersekretorischen Funktion des Ovariums vollzieht. Die Proliferation der Schleimhaut wird ausgelöst durch ein im Follikel gebildetes Hormon, die Transformation der Schleimhaut ist abhängig von einem zweiten Hormon, das im Corpus luteum entsteht. Entsprechend ihrem Bildungsort bezeichnet man die beiden Hormone als *Follikelhormon* und *Corpusluteum-Hormon*.

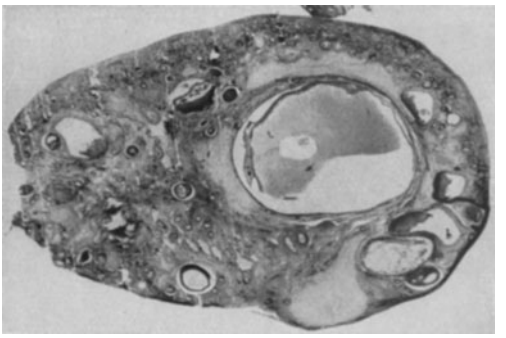


Abb. 39. GRAAFscher Follikel im Ovarium des Affen (Macacus rhesus). (Nach CLAUBERG.)

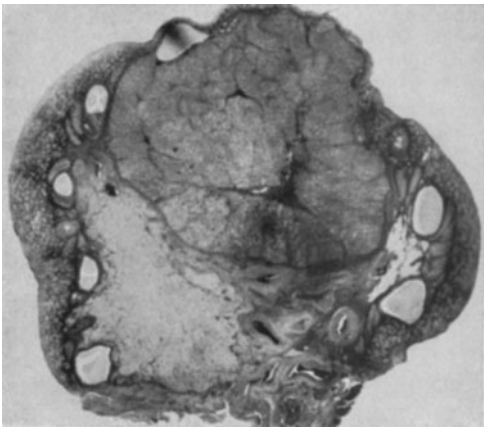


Abb. 40. Corpus-luteum-Affenovarium (Macacus rhesus.) (Nach CLAUBERG.)

Kommt es zur Befruchtung und Einbettung des Eis, so fällt dem Corpus luteum die wichtige Aufgabe zu, die Umwandlung der Schleimhaut

zur Decidua anzuregen. Der Reiz für die verstärkte Tätigkeit des Corpus luteum geht wahrscheinlich vom Ei aus. Es bestehen also zwischen Corpus luteum und Ei enge Wechselbeziehungen. Diese dauern so lange an, bis das Ei eine genügend feste Verankerung im mütterlichen Organismus gefunden hat. Wenn die Schwangerschaft erst im Beginn ist, folgt einer Exstirpation des Corpus luteum eine Abstoßung des Eis, in den späteren Stadien ist das nicht mehr der Fall.

Bei den Tieren sind die Veränderungen, die mit Follikelreifung und -sprung sowie mit der Ausbildung des Corpus luteum einhergehen, von denen beim Menschen verschieden, und zwar finden sich von Tierart zu Tierart wechselnde Verhältnisse. Von besonderem Interesse sind die Vorgänge beim Nagetier (Maus, Ratte, Kaninchen), weil diese Tiere bei der wissenschaftlichen Untersuchung über die weiblichen Sexualhormone eine wichtige Rolle gespielt haben und noch spielen. Vor allem sind bei ihnen die Veränderungen nicht auf den Uterus beschränkt, sondern betreffen auch die Schleimhaut der Tube und, was praktisch besonders wichtig ist, die der Vagina. Der Umbau der Vaginalschleimhaut während der „Brunstperiode" oder des *Oestrus*

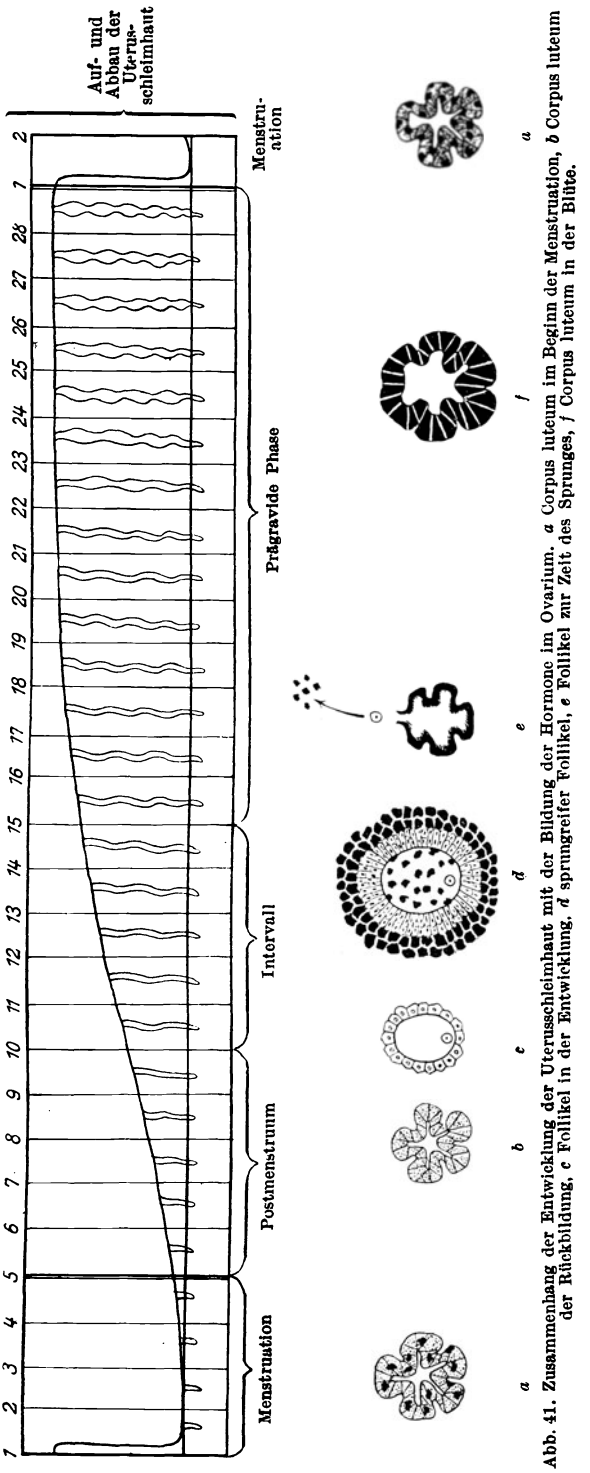
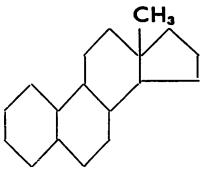


Abb. 41. Zusammenhang der Entwicklung der Uterusschleimhaut mit der Bildung der Hormone im Ovarium. *a* Corpus luteum im Beginn der Menstruation, *b* Corpus luteum der Rückbildung, *c* Follikel in der Entwicklung, *d* sprungreifer Follikel, *e* Follikel zur Zeit des Sprunges, *f* Corpus luteum in der Blüte.

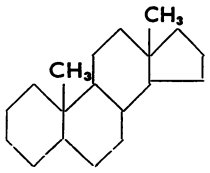
ist an charakteristischen Änderungen des Vaginalsekrets zu erkennen. Im Ruhezustand enthält der Vaginalabstrich Epithelien und Leukocyten, mit der Follikelreifung verschwinden die Leukocyten und es finden sich, da die Schleimhaut verhornt, massenhaft abgestoßene verhornte Epithelien *(Schollenstadium)* im Scheidensekret (s. Abb. 42, S. 225). Nach dem Follikelsprung und mit der Ausbildung des Corpus luteum wird die Scheidenschleimhaut wieder dünner und die Schollen verschwinden.

α) Follikelhormone.

Ebenso wie beim männlichen, gibt es auch beim weiblichen Tier nicht nur *einen* Stoff mit der typischen Wirkung des weiblichen Sexualhormons, sondern zahlreiche, die zum Teil aus dem Ovarium und dem Harn isoliert werden konnten, zum Teil durch chemische Synthese gewonnen wurden. Alle tierischen Stoffe, die die Wirkung des Follikelhormons haben, also die Proliferationsphase im Genitalzyklus auslösen, lassen sich von dem Kohlenwasserstoff *Oestran* ableiten, der, wie der Vergleich der Formeln zeigt,



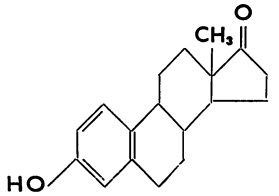
Oestran



Androstan

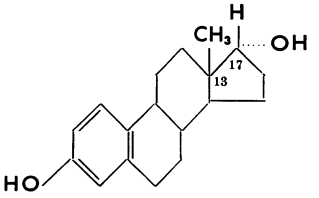
sich vom Androstan nur durch das Fehlen einer Methylgruppe unterscheidet. Alle Stoffe mit Follikelhormonwirkung sind ungesättigte Verbindungen mit phenolischen und alkoholischen bzw. Ketogruppen. Sie kommen vor allem im Harn schwangerer Frauen oder trächtiger Stuten in großen Mengen vor, konnten aber auch an den Stätten ihrer Bildung, in den Follikeln und im Corpus luteum nach dem Follikelsprung, nachgewiesen werden. Ferner finden sie sich im Blut und in der Placenta, eigenartigerweise auch in den Keimdrüsen und im Harn männlicher Tiere, ja den größten Gehalt an weiblichem Hormon weist der Stierhoden auf. Das Vorkommen brunsterzeugender Stoffe ist aber noch viel allgemeiner; man trifft sie weit verbreitet im Pflanzenreich, ja selbst in Bakterien; aus Bitumen, Teer, Braunkohle und ähnlichen Naturstoffen sind brunsterzeugende Stoffe isoliert worden, allerdings steht die Identität mit den aus dem Tierkörper isolierten Stoffen noch nicht fest. Es sind sogar eine große Zahl von Stoffen bekannt geworden, die trotz völlig abweichender Struktur östrogen wirken.

Aus dem Harn und aus dem Ovarium bzw. der Placenta sind mehrere Stoffe mit östrogener Wirkung isoliert worden, die, da sie sich von dem Oestran ableiten, zur *Oestrongruppe* zusammengefaßt werden.

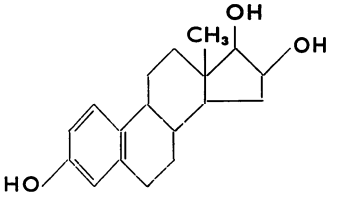


Oestron (α-Follikelhormon)

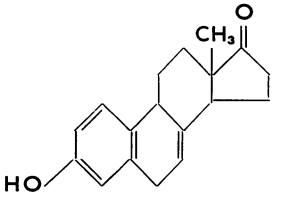
Der erste dieser Körper, der isoliert werden konnte, ist das *Oestron* (*α-Follikelhormon*, Theelin, Menformon), das etwa gleichzeitig von BUTENANDT und DOISY aufgefunden wurde. Weiter finden sich im Organismus das *Oestriol* (*Follikelhormonhydrat*, Theelol) und das *Oestradiol (Dihydrofollikelhormon)*. Das Oestradiol kommt in zwei Formen vor (α- und β-Oestradiol), die sich ebenso wie cis- und trans-Testosteron durch die Stellung der OH-Gruppe an C_{17} unterscheiden. Die biologisch wirksamere α-Form hat die trans-Konfiguration (in bezug auf die Methylgruppe an C_{13}). Schließlich wurden aus dem Harn trächtiger Stuten noch drei



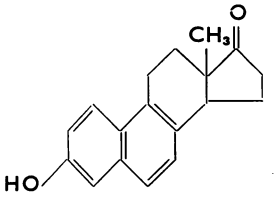
α-Oestradiol



Oestriol



Equilin



Equilenin

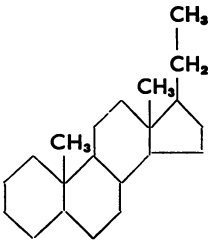
verschiedene Stoffe erhalten *Equilin*, *Equilenin* und *Hippulin*. Equilin und Equilenin sind vom Oestron nur durch die größere Zahl der Doppelbindungen unterschieden. Das Hippulin hat die gleiche Zusammensetzung wie das Equilin, aber seine Konstitution ist noch unbekannt. Es ist diskutiert worden, ob nicht das Oestradiol (Dihydrofollikelhormon) das ursprünglich im Ovarium gebildete Hormon der *Oestrongruppe* ist, aus dem die anderen erst sekundär entstehen. Dafür würde auch sprechen, daß es im Tierversuch die stärkste Wirkung hat (s. u.). Die Spezifität der Hormone der Oestrongruppe ist ebenso gering wie die der männlichen Hormone. Überdies sind neben den natürlich vorkommenden Hormonen eine Reihe verwandter Stoffe dargestellt worden, die die gleiche Wirkung haben und sich nur in ihrer Wirkungsstärke voneinander unterscheiden.

Im Schwangerenharn wird Oestron zum größten Teil verestert mit Schwefelsäure, Oestriol gebunden an Glucuronsäure als Oestronschwefelsäure bzw. als Oestriolglucuronsäure ausgeschieden. Die Oestriolglucuronsäure ist völlig unwirksam, die Oestronschwefelsäure sehr wenig wirksam; wahrscheinlich ist Bildung dieser Ester eine Maßnahme des Körpers, um sich gegen die Wirkung der großen während der Schwangerschaft gebildeten Hormonmengen zu schützen.

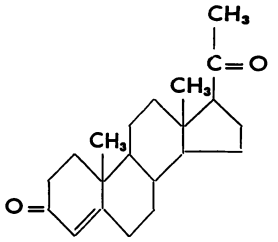
β) Corpus-luteum-Hormon (Progesteron).

Der Grundkohlenwasserstoff *Pregnan* des Corpus-luteum-Hormons *Progesteron* kann als ein höheres Homologon des Androstans angesehen werden. Seine Konstitution wurde gleichzeitig an vier verschiedenen Stellen (BUTENANDT; SLOTTA; HARTMANN; ALLEN) aufgeklärt. Es erwies sich als ein ungesättigtes Keton und konnte auch synthetisch gewonnen

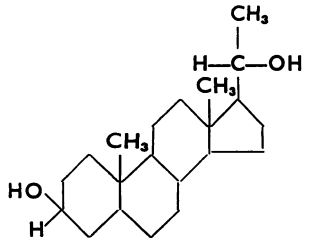
werden, und zwar entweder durch oxydativen Abbau des Stigmasterins oder aus *Pregnandiol*, einer Substanz, die bei der Darstellung des Follikelhormons im Harn bei Frauen, nicht aber bei weiblichen Tieren als Pregnandiolglucuronsäure aufgefunden wurde, aber physiologisch unwirksam ist. Der biologische Zusammenhang des Pregnandiols mit dem Progesteron zeigt sich darin, daß nur zur Zeit vor der menstruellen Blutung, also dann, wenn Progesteron gebildet wird und die Uterusschleimhaut sich umwandelt, im Harn Pregnandiol erscheint. Mit dem Aufhören der Progesteronbildung, also mit dem Eintritt der Menstruation hört auch die Pregnandiolausscheidung auf.



Pregnan



Progesteron



Pregnandiol

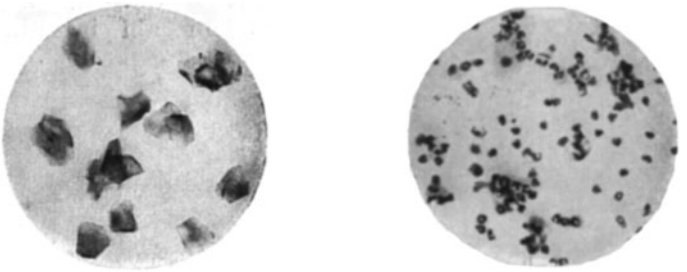
Gegenüber den Gruppen der männlichen Sexualhormone und der Follikelhormone ist die Spezifität des Progesterons bemerkenswert. Von allen natürlich vorkommenden Stoffen, die Sexualhormonwirkung haben oder in ihrer Konstitution den Sexualhormonen nahestehen, hat allein das Progesteron die Fähigkeit, die Transformation der Uterusschleimhaut auszulösen. Kürzlich sind allerdings synthetisch gewonnene Androstanderivate beschrieben worden, die in Stellung 17 (s. Formel S. 217) eine Methyl- oder Äthylgruppe tragen und ebenfalls Progesteronwirkung haben, dagegen ist eine große Anzahl von künstlich hergestellten Derivaten des Pregnans, die sich zum Teil chemisch nur sehr wenig vom Progesteron unterscheiden, völlig unwirksam. Dieser spezifischen Wirkung entspricht auch die spezifische Bildung des Hormons. Es findet sich nur im weiblichen Organismus, und zwar im Corpus luteum und in der Placenta, wogegen das Testikelhormon auch im weiblichen, das Follikelhormon auch im männlichen Organismus nachgewiesen werden konnten.

γ) Die Wirkung der weiblichen Sexualhormone.

Der rasche Fortschritt in der Konstitutionsaufklärung und in der Synthese von Stoffen, die die Funktion des weiblichen Genitalapparates anregen, ist nur möglich gewesen, weil einfach auszuführende und wenig Zeit beanspruchende Testreaktionen aufgefunden wurden. Die Prüfung der Hormone der Oestrongruppe erfolgt an kastrierten geschlechtsreifen

Nagetieren. Bei diesen treten, da mit dem Ovarium die Bildungsstätte der Hormone entfernt worden ist, die typischen Brunstveränderungen im Scheidensekret nicht mehr auf. Injiziert man aber kastrierten Mäusen einen Stoff mit Follikelhormonwirkung, so finden sich nach einer bestimmten Zeit im Scheidensekret weder Leukocyten noch kernhaltige Epithelzellen, sondern nur noch Schollen (kernlose, verhornte Epithelien). Man bezeichnet diesen Test als ALLEN-DOISY-*Reaktion* und als Mäuseeinheit (M.E.) die Menge, die bei einmaliger Injektion einen Brunstzyklus hervorruft. Die Veränderungen im Vaginalsekret vor und nach Hormoninjektion zeigt die Abb. 42.

Die Wirkung der Oestranstoffe zeigt sich nicht nur im Scheidenabstrich, sondern ebenso auch in einer Proliferation der Uterusschleimhaut, einer



a b

Abb. 42 a u. b. Scheidenabstrich bei der kastrierten Maus. a Leukocyten und Epithelien (vor Follikelhormon), b Schollen nach Follikelhormon. (Nach CLAUBERG.)

Wachstumssteigerung des gesamten Uterus (s. Abb. 43 b) und einem erheblichen Wachstum der Tube. Die Tätigkeit der Brustdrüse wird angeregt, bei senilen Tieren erwacht der Geschlechstrieb von neuem. Es ist sehr bemerkenswert, daß die Wirksamkeit verschiedener Stoffe mit östrogener Wirkung sich bei den einzelnen Testreaktionen in ganz verschiedener Stärke geltend macht.

Über die Wirksamkeit der verschiedenen Oestranderivate bzw. der verschiedenen physiologischen Quellen des Hormons unterrichtet die Tabelle 36.

Tabelle 36. Wirksamkeit von Stoffen der Oestrongruppe.

Substanz bzw. Vorkommen	Wirkungsstärke in M.E. pro l	Substanz bzw. Vorkommen	Wirkungsstärke in M.E. pro g
Blut	20	Oestriol	75000
Schwangerenserum	500	Equilenin	4—700000
Schwangerenharn	100—200000	Equilin, Hippulin	1500000
Harn trächtiger Stuten	100000—1000000	Oestron	8000000
Hengstharn	40000	α-Oestradiol	25—30000000

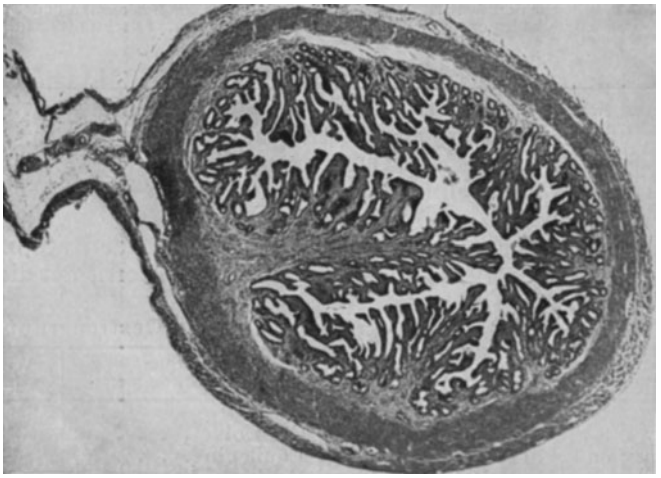
Die höchste Wirksamkeit hat also das Oestradiol.

Die Prüfung der Wirksamkeit des Corpus-luteum-Hormons geht davon aus, daß während der Geschlechtsreife die Wirkung dieses Hormons der des Follikelhormons folgen muß. Wenn man also kastrierte Tiere mit Follikelhormon vorbehandelt und dann, wenn die Proliferationsphase eingesetzt hat, Progesteron zuführt, so müßten die Veränderungen auftreten, die für die Transformationsphase charakteristisch sind. Das ist tatsächlich der Fall. In gleicher Weise läßt sich auch an einem sterilen Organismus ein vollständiger Brunstzyklus auslösen. So läßt sich bei

der kastrierten Frau durch Kombination von 20 mg α-Oestradiol mit 30 mg Progesteron eine Menstruation hervorrufen. Die tatsächliche monatliche Hormonproduktion des weiblichen Organismus soll etwa diesen Mengen entsprechen. Zu praktischen Zwecken verwendet man den CLAUBERG-*Test*, bei dem an infantilen Kaninchen von etwa 600—800 g Gewicht nach Vorbehandlung mit Follikelhormon das Progesteron die Transformation der Uterusschleimhaut bewirkt (s. Abb. 43 c). Die Richtigkeit der Annahme von der aufeinanderfolgenden Wirkung der beiden Hormone geht daraus hervor, daß das Progesteron allein am infantilen Kaninchen überhaupt keine Veränderungen hervorruft, sondern daß diese nur nach vorhergehender Zufuhr des Follikelhormons auftreten.

a

b



c

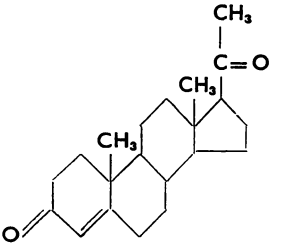
Abb. 43 a—c. Wirkung von Follikelhormon und Corpus-luteum-Hormon auf den Uterus des infantilen Kaninchens (Uterusquerschnitt). a ohne Behandlung, b nach Follikelhormon, c nach Follikelhormon + Corpus-luteum-Hormon. (CLAUBERG-Test.)

3. Beziehungen zwischen den einzelnen Sexualhormonen.

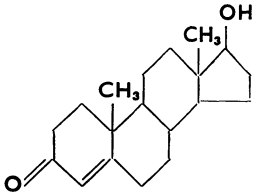
Die große Ähnlichkeit im Grundskelet der Sterine und der Sexualhormone sowie der drei Haupttypen von natürlich vorkommenden Sexualhormonen, die aus der nachfolgenden Zusammenstellung noch einmal

deutlich wird, macht es im höchsten Maße wahrscheinlich, daß dieser chemischen Verwandtschaft auch eine biologische Verknüpfung entspricht. So wurde oben schon darauf hingewiesen (s. S. 222), daß der Stierhoden einen hohen Gehalt an Follikelhormon hat. Im Harn der Frau wurden männliche Wirkstoffe nachgewiesen, deren Ausscheidung allerdings in verminderter Menge auch nach Entfernung der Ovarien anhielt. Es ist möglich, daß ein Teil dieser Stoffe in der Nebennierenrinde gebildet wird.

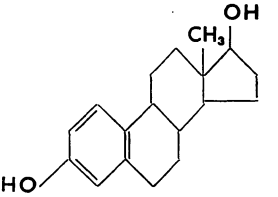
Auf chemischem Wege ist es gelungen, Sterine in Sexualhormone umzuwandeln. Für die nahen chemischen und biologischen Beziehungen, die zwischen männlichen und weiblichen Sexualhormonen bestehen,



Progesteron

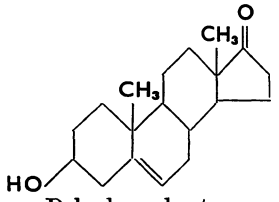


Testosteron

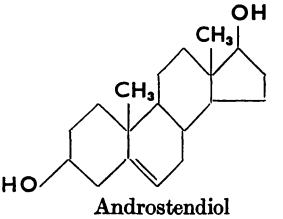


Oestradiol

spricht auch die Tatsache, daß sich durch Reduktion des *Dehydrandrosterons* ein *Androstendiol* gewinnen läßt, das die Wirkung des Follikel- und des Testikelhormons in gleich charakteristischer Weise entfaltet.



Dehydroandrosteron



Androstendiol

Es ist sehr beachtenswert, daß die gleichzeitige Wirkung eines Wirkstoffes aus der Klasse der Sexualhormone auf beide Geschlechter nicht auf diesen einen oder nur wenige Vertreter dieser Stoffklasse beschränkt ist. Vielmehr ist es im wesentlichen eine Frage der Dosierung, ob man mit weiblichen Prägungsstoffen im männlichen oder mit männlichen im weiblichen Organismus eine Wirkung erzielen kann. Dabei soll sich die Wirkung der weiblichen Prägungsstoffe im männlichen Organismus allerdings auf die Gebilde beschränken, die genetisch und morphologisch Strukturen des weiblichen Genitalapparates entsprechen, sie betreffen also weniger den samenbildenden Apparat des Hodens als die Prostata, Samenblasen und

andere Drüsen. Die männlichen Wirkstoffe wirken dagegen im weiblichen Körper ausgesprochen brunsterregend.

Alle diese und andere schon aufgeführte Beobachtungen zeigen deutlich die geringe Spezifität der Sexualhormone, und sie lassen es als außerordentlich wahrscheinlich erscheinen, daß die verschiedenen natürlich vorkommenden Keimdrüsenhormone auch biologisch eine gemeinsame Genese haben, so daß sie leicht ineinander übergehen können. Jedenfalls wären auf diese Weise die sog. bisexuellen Wirkungen der meisten dieser Stoffe am leichtesten verständlich.

h) Hypophyse.

Auf die besondere Bedeutung der Hypophyse im Organismus konnte ebenfalls zuerst aus klinischen Beobachtungen geschlossen werden. So wurde bei einer als *Akromegalie* (Spitzenwachstum) bezeichneten Erkrankung, die sich beim erwachsenen Menschen allmählich ausbildet und bei der sehr erhebliche Wachstumssteigerungen der Hände und Füße, der Nase, des Kinns und der Lippen auftreten, stets eine Vergrößerung der Hypophyse beobachtet. Tritt die Überfunktion der Hypophyse schon im Wachstumsalter auf, so wachsen alle Körperteile ziemlich gleichmäßig, und es kommt zum *Riesenwuchs*. Umgekehrt wird bei einer Unterfunktion der Hypophyse im Wachstumsalter *Zwergwuchs* beobachtet. Eine weitere Erkrankung, die mit einer Unterfunktion der Hypophyse zusammenhängt, ist die *Dystrophia adiposo-genitalis*, eine Unterentwicklung der Geschlechtsorgane und der sekundären Geschlechtsmerkmale bei gleichzeitiger starker Verfettung. Hypophysenschädigungen wurden weiterhin beobachtet bei einer als *Diabetes insipidus* bezeichneten Störung des Wasserhaushaltes, bei der große Mengen eines sehr dünnen Harns ausgeschieden werden. Im Tierversuch ergaben sich endlich auf Grund von Beobachtungen nach Exstirpation der Hypophyse oder nach Injektion von Hypophysenextrakten noch eine ganze Anzahl von Ausfallserscheinungen oder Wirkungen als hypophysär bedingt zu erkennen. Am überraschendsten und am wichtigsten war die Erkenntnis, daß die Hypophyse nahezu sämtlichen anderen hormonbildenden Drüsen des Körpers funktionell übergeordnet ist; so entwickelt sich die Funktion der Schilddrüse, der Nebennierenrinde und der Sexualorgane nur auf Grund von Hormonwirkungen, die von der Hypophyse ausgehen und das Ausmaß der Tätigkeit dieser Drüsen untersteht während des ganzen Lebens dem Einfluß der Hypophyse. Wahrscheinlich bestehen zwischen Hypophyse und einer Reihe anderer inkretorischer Drüsen ähnliche Beziehungen. Wegen der Wirkung auf andere Hormondrüsen bezeichnet man die Hypophysenstoffe, die sie übermitteln als *adenotrope Hormone*.

Ebenso aber wie die Hypophyse die Tätigkeit anderer hormonbildender Organe beeinflußt, steht sie auch ihrerseits in einer gewissen Abhängigkeit von den Drüsen, die ihrem Einfluß unterstehen. So zeigt z. B. bei der Schwangerschaft der Hypophysenvorderlappen charakteristische histologische Veränderungen und aus manchen Anzeichen geht hervor, daß auch seine funktionelle Leistung gesteigert ist. Auch durch Schilddrüsenexstirpation wird das histologische Bild der Hypophyse verändert. Überhaupt gibt es anscheinend keine Störung in der Tätigkeit irgendeiner endokrinen Drüse, die nicht in morphologischen Veränderungen der Hypophyse ihren Ausdruck fände. Der wechselseitige funktionelle Zusammenhang der Hypophyse mit den von ihr abhängigen Drüsen besteht wohl darin, daß die

geringere Produktion an dem spezifischen Hormon einer Drüse die verstärkte Bildung des entsprechenden adenotropen Hormons in der Hypophyse anregt, wogegen umgekehrt die vermehrte Entstehung eines Drüsenhormons zu geringerer Produktion an dem adenotropen Faktor führt. Von anderen Hormondrüsen unterscheidet sich die Hypophyse durch die Art der Abgabe ihrer Wirkstoffe. Diese erfolgt nicht nur ins Blut, sondern wahrscheinlich weitgehend durch den Hypophysenstiel und das Tuber cinereum in den Liquor des dritten Ventrikels. Die Hypophysenstoffe können leicht im Liquor nachgewiesen werden. Man glaubt daher, daß sie von der Blutbahn aus in der Körperperipherie angreifen, vom Liquor aus dagegen an den nervösen Zentren, so daß die hormonale Regulation in diesem Falle weitgehend durch Vermittlung des Nervensystems erfolgt.

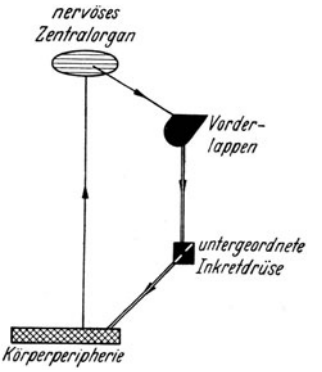


Abb. 44. Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen, Zentralnervensystem, untergeordneten Hormondrüsen und Körperperipherie. (Nach Reiss.)

Die Erscheinungen bei Hyper- oder Hypofunktion der Hypophyse sind teilweise so wenig übereinstimmend und außerdem so vielgestaltig, daß es lange schwierig gewesen ist, sie zu erklären. Nachdem heute die Funktion der Hypophyse als übergeordneter Hormondrüse erkannt ist und es außerdem feststeht, daß in der Hypophyse nicht *ein* Hormon, sondern nebeneinander eine Vielzahl von Hormonen entstehen, die ganz verschiedene Aufgaben haben und sich auch chemisch präparativ schon weitgehend voneinander trennen lassen, ist es verständlich geworden, daß bei Störung der Hypo-

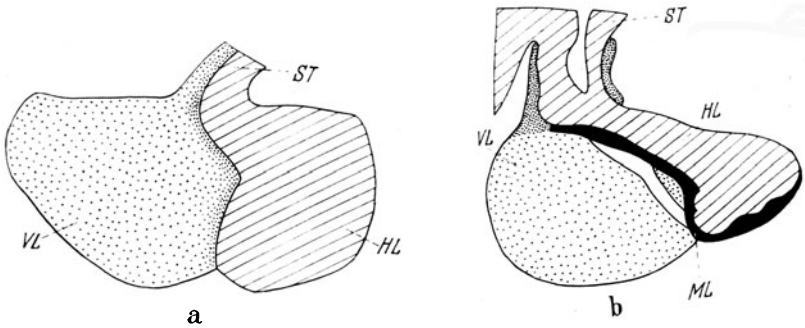


Abb. 45 a u. b. Bau der Hypophyse. Schematisiert. a Mensch, b Rind. *VL* Vorderlappen, *ML* Mittellappen, *HL* Hinterlappen, *St* Stiel.

physentätigkeit die Bildung der verschiedenen Hormone in ganz verschiedenem Umfange betroffen sein kann und daß deshalb auch ganz verschiedene Kombinationen von Ausfallserscheinungen auftreten müssen. Es ist bisher nicht gelungen durch Implantation von Hypophysen oder Hypophysenteilen alle Ausfallserscheinungen des Hypophysenverlustes zu beheben, so daß angenommen werden muß, daß die Hypophyse, von deren richtiger Tätigkeit die Tätigkeit so vieler anderer inkretorischer Drüsen abhängt, nur voll funktionstüchtig ist, wenn ihr von der Körperperipherie über das Zentralnervensystem die Reize zugehen, die ihre Sekretion den jeweiligen Bedürfnissen anpassen. Man erkennt das

z. B. daran, daß nach Entfernung der Keimdrüse oder der Schilddrüse die für die Funktion dieser Organe verantwortlichen Hypophysenhormone in vermehrter Menge ins Blut abgegeben werden. Der allgemeine Zusammenhang wird aus dem Schema der Abb. 44 klar.

Wie die Nebenniere so ist auch die Hypophyse aus histologisch verschiedenen, zu einer äußeren Einheit vereinigten Teilen zusammengesetzt. Beim Menschen sind scharf voneinander getrennt ein drüsiger Vorderlappen *(Pars anterior)* und ein aus nervösen Elementen bestehender Hinterlappen *(Pars posterior* oder *neuralis)*; bei den Säugetieren findet sich außerdem noch ein deutlich abgegrenzter Mittellappen (s. die schematische Darstellung in Abb. 45) *(Pars intermedia)*, der beim Menschen aber nicht sicher vom Vorderlappen zu unterscheiden ist, jedoch findet sich eine durch ihren histologischen Aufbau deutlich vom Vorder- und Hinterlappen verschiedene Zwischenzone. Im Vorderlappen sind drei Arten von epithelialen Zellen zu unterscheiden, die Hauptzellen, die eosinophilen und die basophilen Zellen. Während der Schwangerschaft nehmen die Hauptzellen an Zahl und Größe erheblich zu und wandeln sich zu „Schwangerschaftszellen" um.

Der anatomischen Unterteilung entspricht auch eine funktionelle Differenzierung. Mit einiger Sicherheit sind heute die folgenden verschiedenen Wirkstoffe der Hypophyse räumlich lokalisiert und — wenn auch noch nicht chemisch rein isoliert, so doch — voneinander abgetrennt worden:

Wirkstoffe der Hypophyse.

a) Vorderlappen.

1. Wachstumshormon.
2. Übergeordnetes Sexualhormon (Gonatropes Hormon).
3. Thyreotropes Hormon.
4. Corticotropes Hormon.
5. Lactotropes Hormon.
6. Fettstoffwechselhormon.
7. Kohlehydratstoffwechselhormon.
8. Diabetogenes oder kontrainsulinäres Hormon.

Daneben gibt es anscheinend noch adenotrope Hormone, die auf das Nebennierenmark und auf die Epithelkörperchen wirken.

b) Mittellappen.

Intermedin.

c) Hinterlappen.

1. Vasopressin.
2. Oxytocin.

Die antidiuretische Wirkung hat sich noch nicht von der Vasopressinwirkung abtrennen lassen.

Die chemische Natur der Wirkstoffe der Hypophyse ist im einzelnen noch nicht aufgeklärt, jedoch ist kaum noch ein Zweifel daran möglich, daß sie alle entweder Eiweißkörper oder hochmolekulare Polypeptide sind. Mit den chemischen Eigenschaften dieser Stoffe stimmt überein, daß die Verfütterung von Hypophysensubstanz gar keinen oder nur einen außerordentlich geringen Effekt bei hypophysenlosen Tieren hat, auch werden die verschiedenen bisher erhaltenen Hypophysenwirkstoffe durch eiweißspaltende Fermente zerstört.

1. Vorderlappen.

Als Ausdruck einer Störung der gesamten Vorderlappenfunktion, an der die einzelnen Faktoren des Vorderlappens in verschiedenem Umfange beteiligt sein können, ist die SIMMONDSche Krankheit anzusehen, deren hervorstechendstes Symptom eine hochgradige Abmagerung ist. In ausgesprochenen Fällen finden sich immer Genitalstörungen und ebenso finden sich als Ausdruck einer Insuffizienz der Nebennierenrinde Symptome, die für die ADDISONsche Krankheit kennzeichnend sind (s. S. 197). Der Grundumsatz ist erniedrigt, ebenso meist die Körpertemperatur. Die Ursache ist meist eine mehr oder weniger vollständige Zerstörung des Vorderlappens.

α) Wachstumshormon.

Die aus Beobachtungen am Menschen erschlossenen und schon oben erwähnten Beziehungen zwischen der Hypophyse und dem Wachstum des Organismus fanden auch im Tierversuch ihre Bestätigung. Hypophysenlose Tiere bleiben im Wachstum zurück, anderseits bewirkt Injektion von Vorderlappenextrakten beim wachsenden Tier eine übernormale Steigerung des Wachstums (s. Abb. 46) bis zu echtem Riesenwuchs, also zu Formen, die bei der normalen Entwicklung gar nicht erreicht werden. Der Angriffspunkt des Wachstumshormons liegt in den knorpeligen Teilen des Skeletsystems. Er fördert das normale Wachstum des Knorpels und seine Verknöcherung.

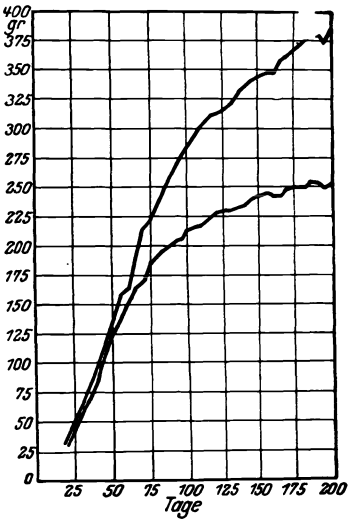


Abb. 46. Wachstumssteigerung der Ratte bei Injektion von Hypophysenvorderlappenextrakten. Untere Kurve: Kontrollen. Obere Kurve: behandelte Tiere. (Nach EVANS).

Das Wachstumshormon entsteht wahrscheinlich in den eosinophilen Zellen. Es ist anscheinend der höchstmolekulare unter den verschiedenen Hypophysenwirkstoffen. Er läßt sich aus dem Vorderlappen mit verdünntem Alkali extrahieren und ist sehr labil, wird z. B. schon beim Stehen in schwach alkalischer Lösung in einigen Tagen unwirksam und auch durch Erwärmen auf 60° inaktiviert.

β) Gonadotropes Hormon.

Der Zusammenhang zwischen Hypophyse und Sexualfunktion geht aus den Beobachtungen über sexuelle Unterentwicklung bei angeborener Hypophysenunterfunktion hervor und zeigt sich in Tierexperimenten in gleicher Weise nach Hypophysenentfernung. Die gonadotrope Wirkung des Vorderlappens wird besonders deutlich an infantilen oder an senilen Tieren. Abb. 47 zeigt, daß nach Implantation eines Stückchens Vorderlappen bei der infantilen Maus im Ovarium eine große Zahl von Follikeln zur Reifung kommt. In diesen Follikeln setzt die Bildung des Follikelhormons ein und damit treten auch alle Erscheinungen auf, die von der Bildung des Follikelhormons abhängen: Tube, Uterus, Vagina hypertrophieren und im Scheidensekret finden sich die für den Oestrus kennzeichnenden kernlosen Schollen, dagegen verschwinden Leukocyten und Epithelien. Ganz das gleiche Ergebnis wie die Implantation von Vorderlappen hat auch die Injektion von Vorderlappenextrakten. Aber das Auftreten der Brunsterscheinungen ist keine direkte, sondern eine indirekte

Folge der Hypophysenwirkung. Am kastrierten Tier bleiben alle diese Veränderungen vollständig aus. Das Vorderlappenhormon wirkt also nur auf die Bildungsstätten der Sexualhormone, es hat selbst keine brunstauslösende Wirkung, sondern ist lediglich der „Motor der Sexualfunktion". Man hat es deshalb als das *übergeordnete Sexualhormon* bezeichnet.

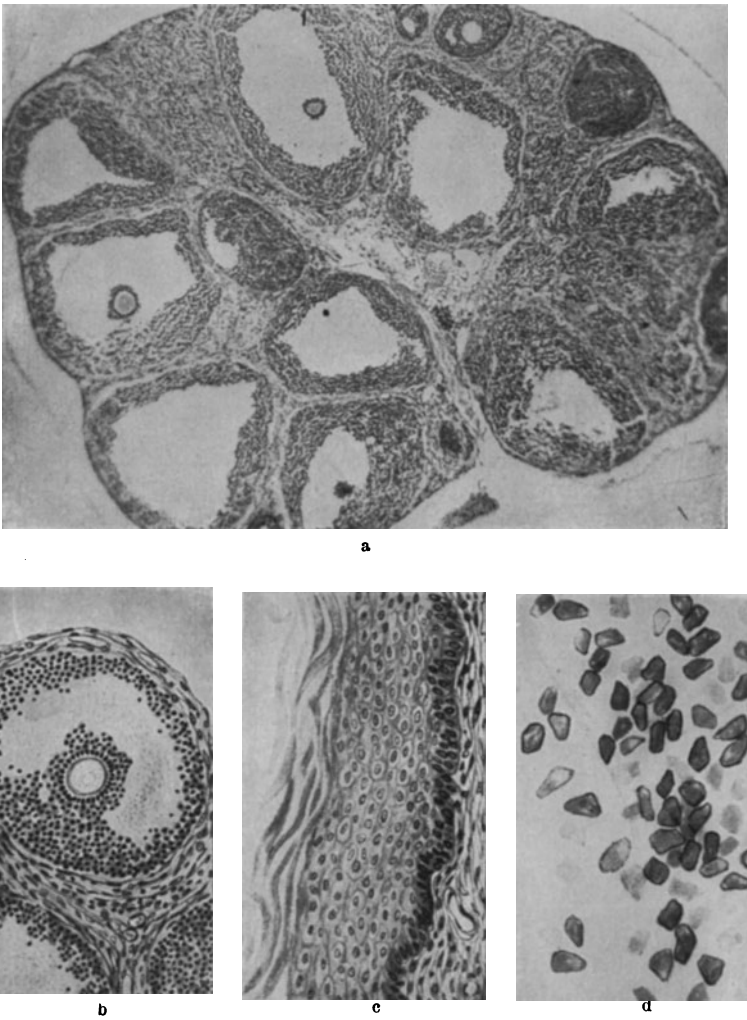


Abb. 47 a—d. Gonadotrope Wirkung des Hypophysenvorderlappens bei der infantilen Maus. Zustand 70 bis 80 Stunden nach Implantation von Hypophysenvorderlappen. In dem reifenden Follikel wird das Follikelreifungshormon gebildet, das seinerseits die Brunstreaktion der Scheide auslöst. a Ovar, b reifender Follikel, c Scheidenschleimhaut: Verdickung und Verhornung der oberen Schichten, d Scheidensekret: Schollenstadium. (Nach ZONDEK.)

Es wurde gezeigt, daß *bei der Schwangerschaft* schon sehr frühzeitig im Blut, in der Placenta und im Harn Stoffe auftreten, durch deren Injektion ebenfalls Brunsterscheinungen ausgelöst werden. Auf ihnen beruht die *Schwangerschaftsreaktion nach* ASCHHEIM und ZONDEK. Nach Injektion von Schwangerenharn an infantile weibliche Mäuse oder an andere infantile Nagetiere kommt es ebenso wie nach Injektion von Vorderlappenhormon

zu einem mächtigen Wachstum der gesamten Geschlechtsorgane, zu Follikelreifung, zum Follikelsprung und zu den östrischen Veränderungen des Scheidensekretes, entsprechend den in Abb. 47 dargestellten Veränderungen. Man hat zunächst angenommen, daß der im Harn enthaltene, als *Prolan* bezeichnete Stoff mit dem gonadotropen Faktor aus der Hypophyse identisch ist. Die Verhältnisse liegen aber verwickelter. Das aus dem Harn gewonnene Produkt ist bei hypophysenlosen Tieren wenig wirksam, bei manchen Tierarten überhaupt wirkungslos. Zur Vervollständigung seiner Wirkung ist anscheinend ein weiterer in der Hypophyse gebildeter „synergistischer Faktor" notwendig. Man hat schon früher (ZONDEK) zwischen einem *Prolan A* und *B* unterschieden. Das Harnprolan besteht offenbar überwiegend aus der Komponente B, der synergistische Faktor ist das Prolan A. Das Prolan A kann man als follikulotropes Hormon bezeichnen, es regt die Entwicklung des Follikels an, bewirkt aber nicht seine völlige Reifung. Im Follikel entsteht vielmehr nur das Oestradiol, im Hoden wird die Testosteronbildung in Gang gesetzt. Prolan B ist das luteogene Hormon, es vollendet die Reifung des Follikels und sorgt für seine Umwandlung zum Gelbkörper, indem es die Bildung des Progesterons auslöst. Zur vollen Reife des Ovars ist also die kombinierte Wirkung der beiden Prolane erforderlich.

Das gonadotrope Hormon wird wahrscheinlich in den basophilen Zellen gebildet. Der gonadotrope Faktor ist sowohl mit verdünnten Säuren als auch mit verdünntem Alkali aus der Drüse zu extrahieren, auch in 70%igem Alkohol ist er löslich. Er wird ebenso wie die übrigen Hypophysenhormone durch Proteasen inaktiviert. Das Prolan A unterscheidet sich von Prolan B sowie vom thyreotropen, adrenotropen, lactogenen Hormon und vom Wachstumshormon durch einen besonders hohen Gehalt an Kohlehydraten und Aminozuckern (EVANS und Mitarbeiter). Auch hochgereinigtes Harnprolan enthält einen Kohlehydrat-Polypeptid-Komplex.

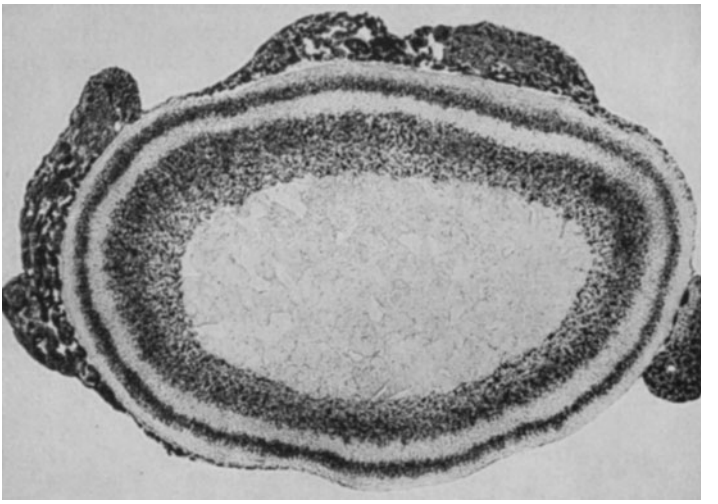
γ) Thyreotropes Hormon.

Die thyreotrope Funktion der Hypophyse zeigt sich in degenerativen Veränderungen der Schilddrüse nach Hypophysenexstirpation und weiterhin in einer Hypertrophie des Schilddrüsengewebes nach Injektion von Hypophysenextrakten. Nach diesen Injektionen steigt der Gehalt des Blutes besonders an organisch gebundenem Jod deutlich an, während der Thyroxingehalt der Schilddrüse abnimmt, das Schilddrüsenhormon wird also ins Blut abgegeben. Bei länger fortgesetzter Hypophysenzufuhr treten basedowähnliche Veränderungen auf. Nach Hypophysektomie sinkt der *Grundumsatz* erheblich ab. Das ist zum Teil auf die Einschränkung des Wachstums und der Sexualfunktion zu beziehen, beruht aber überwiegend darauf, daß durch das Fehlen der thyreotropen Wirkung die stoffwechselregelnde Tätigkeit der Schilddrüse eingeschränkt wird. Die Stoffwechselsteigerung nach Injektion von Vorderlappenpräparaten erfolgt über die Schilddrüse, wie daraus hervorgeht, daß am schilddrüsenlosen Tier jede Stoffwechselsteigerung ausbleibt. Eigenartigerweise wird bei länger fortgesetzter Zufuhr des thyreotropen Hormons der Organismus gegen seine Wirkung unempfindlich. Dies beruht auf der Bildung einer *antithyreotropen Substanz,* deren Entstehen nicht durch das thyreotrope Hormon, sondern durch die starke Vermehrung des Thyroxins ausgelöst wird.

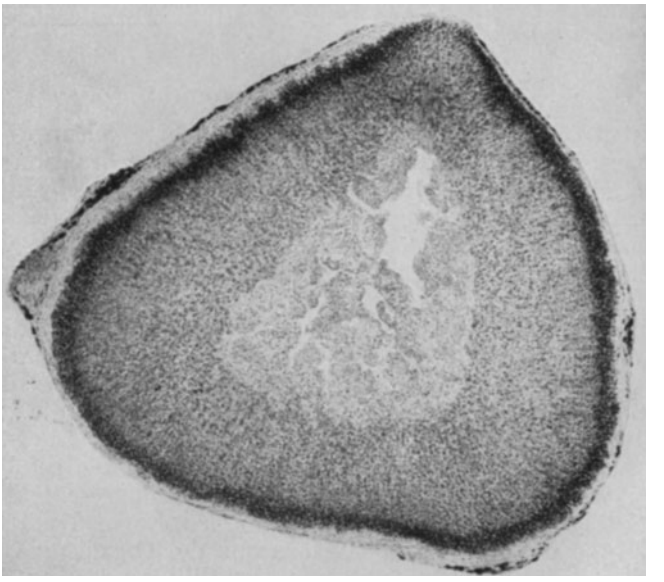
Das thyreotrope Hormon zeigt ähnliche Löslichkeitsverhältnisse wie das gonadotrope, löst sich aber besser in Alkohol. Es ist durch Sulfosalicylsäure und Trichloressigsäure nicht fällbar und wird durch Pepsin nicht zerstört. Es ist also kein Eiweißkörper, steht vielmehr wahrscheinlich den Albumosen und Peptonen nahe. Bei Erwärmung auf 60° wird es zerstört.

δ) Corticotropes Hormon.

Die corticotrope Wirkung zeigt sich an einem Zurückbleiben der Entwicklung der Nebennierenrinde beim hypophysenlosen Tier, sie geht



a



b

Abb. 48 a u. b. Wirkung des corticotropen Hormons. Schnitt durch die Rattennebenniere. Fettfärbung mit Sudan. a) 25 Tage nach Exstirpation der Hypophyse: schmale Rinde mit lipoidfreier Zone. b) nach anschließender Injektion von corticotropem Wirkstoff: normale Breite der Rinde und Auffüllung der lipoidfreien Zone mit Lipoiden. (Nach REISS.)

ferner daraus hervor, daß bei Akromegalie oft eine Vergrößerung der Nebennierenrinde gefunden wird und daß Injektion von Vorderlappen-

auszügen ebenfalls zu Rindenvergrößerung führt. Das Nebennierenmark bleibt dagegen in allen Teilen völlig unverändert (s. Abb. 48a und b).

Auf einer Überproduktion an corticotropem Hormon scheint die CUSHINGsche *Krankheit* zu beruhen, deren Symptome denen des Interrenalismus (s. S. 199) sehr ähneln. In den typischen Fällen findet man eine eigenartige Verfettung, von der nur Stamm, Gesicht und Hals, nicht aber die Gliedmaßen betroffen werden. In vielen Fällen ist der Blutzuckerspiegel erhöht und eine Glykosurie vorhanden. Sehr häufig findet sich eine Entkalkung des Knochen (Osteoporose) vorwiegend der Wirbel und der Rippen. Der Blutdruck pflegt stark erhöht zu sein. Ganz besonders charakteristisch sind die breiten, bläulichroten Striae, die sich am Bauch, an Schultern und Hals finden. Bei weiblichen Kranken nimmt meist die Behaarung zu. Die Erkrankung beruht fast immer auf Geschwülsten der Hypophyse, meist liegt ein basophiles Adenom vor.

Der corticotrope Stoff scheint von allen Hypophysenwirkstoffen das kleinste Molekül zu haben. Er bleibt nach Entfernung des Wachstumshormons und nach Ausfällung des thyreotropen Hormons mit Alkohol und Aceton im Filtrat. Er dialysiert durch Kollodiummembranen. Die corticotrope Wirkung kann dadurch von allen übrigen außer von der pankreotropen getrennt werden. Die Thermostabilität ist größer als die aller anderen Wirkstoffe der Hypophyse.

ε) Lactotropes Hormon.

In der Brustdrüse entwickelt sich das Epithel vom ruhenden zum sekretionsfähigen Zustand in Abhängigkeit von den Hormonen des Ovariums. Die Auslösung und Ingangsetzung der Milchsekretion selber ist aber weder durch das Follikelhormon noch durch das Corpus-luteum-Hormon möglich, sondern untersteht einem besonderen Faktor des Vorderlappens, den man als *Prolactin* bezeichnet hat. Der klarste Beweis für seine Bedeutung ist das Aufhören der Milchbildung, wenn die Hypophyse exstirpiert wird. Die Exstirpation des Ovariums beim lactierenden Tier beeinflußt dagegen die Milchbildung überhaupt nicht.

Prolactin ist in schwachen Säuren und Laugen löslich, fällt aber bei ph 5,5 aus. Es konnte in krystallisierter Form gewonnen werden. Die Krystalle geben die üblichen Eiweißreaktionen.

ζ) Stoffwechselhormone und kontrainsulinäres Prinzip.

Die Stoffwechselwirkung des Hypophysenvorderlappens erstreckt sich, soweit bisher bekannt, auf die Kohlehydrate und die Fette. An ihrem Zustandekommen sind offenbar eine ganze Reihe von verschiedenen Faktoren beteiligt und der ganze Symptomenkomplex ist in seinen Zusammenhängen durchaus noch nicht völlig aufgeklärt. Die Existenz je eines besonderen *Kohlehydrat- und Fettstoffwechselhormons* kann als gesichert gelten. Aber sehr wahrscheinlich gibt es noch einen zweiten den Fettstoffwechsel beeinflussenden Faktor und einen als *diabetogenes Hormon* oder *kontrainsulinäres Prinzip* bezeichneten Stoff, dessen Zufuhr zu Erscheinungen führt, die mit dem Diabetes mellitus sehr große Ähnlichkeit haben. Dagegen ist die Existenz eines pankreotropen Faktors zweifelhaft.

Das diabetogene Hormon (HOUSSAY) und das **kontrainsulinäre Prinzip** (LUCKE) sind möglicherweise identisch. Seine Existenz wurde durch HOUSSAY erschlossen, indem er zeigte, daß nach Entfernung des Hypophysenvorderlappens beim Hund Senkung des Blutzuckers und Abnahme des Glykogens in Leber und Muskel auftreten; derartige Hunde sind außerdem außerordentlich insulinempfindlich. Es zeigte sich weiter, daß nach Entfernung des Pankreas kein oder nur ein sehr gemilderter Diabetes auftritt, wenn gleichzeitig auch die Hypophyse entfernt wird. Implantiert man einem pankreas- und hypophysenlosen Tier dagegen ein Stückchen Hypophyse, so treten sofort diabetische Störungen auf. Es ist also ganz

offensichtlich, daß für das Zustandekommen des *einen* Hauptsymptoms der Zuckerkrankheit, nämlich der Steigerung des Blutzuckers, der Hypophysenvorderlappen eine entscheidende Rolle spielt. Aber auch Steigerungen des Ketonkörpergehaltes im Blute sind unter diesen Bedingungen beobachtet. Der Zusammenhang zwischen diabetischer Stoffwechselstörung und Hypophyse wird noch dadurch unterstrichen, daß man durch Injektion von Vorderlappenextrakten einen echten Diabetes hervorrufen kann. Diese Wirkungen lassen sich auch erzielen, wenn man die Nebennieren entfernt, es ist also unwahrscheinlich, daß sie, wie angenommen wurde, über die Nebennierenrinde verlaufen.

Auch Beobachtungen an Menschen mit Störungen der Hypophysenfunktion lassen ein Zusammenwirken dieser Drüse mit dem Pankreas als sicher erscheinen. Es läßt sich aber noch nicht mit Sicherheit sagen, ob diese Erscheinungen nur auf einen Wirkstoff zurückzuführen sind oder ob sie durch das Zusammenwirken zweier Stoffe zustande kommen. Das letzte ist aber wahrscheinlicher. Von ANSELMINO und HOFFMANN sind aus Hypophysenvorderlappen zwei Fraktionen gewonnen worden, von denen die eine den Fett-, die zweite den Kohlehydratstoffwechsel in charakteristischer Weise beeinflußt.

Das Kohlehydratstoffwechselhormon gibt seine Wirkung daran zu erkennen, daß es den Glykogengehalt der Leber stark herabsetzt und den freien und gebundenen Zucker im Blute steigert. Es ist im Blute gesunder Menschen nach Kohlehydrat- aber nicht nach Fett- oder Eiweißbelastung nachweisbar. Es läßt sich von den anderen Substanzen des Vorderlappens durch Ultrafiltration bei ph 5,2—5,4 abtrennen.

Das Fettstoffwechselhormon steigert beim Menschen den Gehalt des Blutes an Ketonkörpern und führt in der Leber zu einer Zunahme des Gesamtfettes sowie der ungesättigten Fettsäuren. Es tritt im Blute des gesunden Menschen nach Belastung mit Fetten, nicht aber nach Zufuhr von Eiweiß und Kohlehydraten auf. Seine Abtrennung von den anderen Vorderlappenstoffen gelingt durch Ultrafiltration bei ph 9,0—9,5.

Die beiden Stoffwechselhormone des Hypophysenvorderlappens werden im Organismus des Diabetikers in großen Mengen gebildet und durch den Harn ausgeschieden, aus dem sie leicht in größeren Mengen gewonnen werden können.

Es ist noch zu erwähnen, daß anscheinend in der Hypophyse und zwar sowohl im Vorder- wie im Hinterlappen ein Stoff nachweisbar ist, das *Lipoitrin* (RAAB), dessen Wirkung in einer Senkung des Fettgehaltes im Blute besteht.

Überblickt man zusammenfassend die verschiedenen Stoffwechselwirkungen des Hypophysenvorderlappens und vergleicht sie mit den Störungen bei der Zuckerkrankheit, so kommt man notwendigerweise zu dem Schluß, daß diese Krankheit wohl kaum immer auf den gleichen Ursachen beruhen kann. Vielmehr wirken hier zusammen das Insulin, die Hormone aus Nebennierenrinde und -mark, das diabetogene Hormon, das Kohlehydrat- und die Fettstoffwechselhormone der Hypophyse. Das diabetogene Hormon ist wohl für die Steigerung des Blutzuckers verantwortlich, das Insulin senkt ihn, das Kohlehydratstoffwechselhormon fördert die Mobilisierung des Glykogens der Leber, das Insulin sorgt für seine Einlagerung; das Fettstoffwechselhormon steigert den Fettgehalt von Blut und Leber, das Lipoitrin senkt beide. Das Zusammenwirken so vieler Faktoren macht es verständlich, daß Störungen an den verschiedensten Stellen möglich sind und daß trotz verschiedener Ursachen gleiche oder ähnliche Ausfallserscheinungen nachweisbar werden.

Wenn auch die verschiedenen Stoffwechselwirkungen der Hypophyse im Tierexperiment oder beim Diabetes besonders leicht nachweisbar sind, so ist aus derartigen Beobachtungen doch auch zu folgern, daß diese Drüse teils direkt, teils durch Vermittlung anderer inkretorischer Organe für den normalen Ablauf des Fett- und des Kohlehydratstoffwechsels die allergrößte Bedeutung haben muß. Da Beeinflussungen des Eiweißstoffwechsels bisher nicht nachweisbar waren, muß die Stoffwechselregulation der Hypophyse in erster Linie der Energielieferung und weniger dem für die Erhaltung der Zellfunktion so notwendigen Eiweißumsatz dienen.

2. Mittellappen.

Bei Tieren, die einen anatomisch differenzierten Mittellappen haben, ist dieser die Bildungsstätte des *Intermedins*. Bei Tieren ohne Mittellappen wurde es im Vorderlappen nachgewiesen. Die Wirkung dieses Hormons kann an der Ausbreitung der Farbstoffzellen in der Haut von Fröschen und manchen Fischen erkannt werden (ZONDEK). Wegen der Vergrößerung der Melanophoren wird ein mit Intermedin behandelter Frosch sehr viel dunkler. Besonders schön läßt sich die Intermedinwirkung an der Elritze zeigen, bei der sich die Erythrophoren ausbreiten; dadurch bekommt das Fischchen eine schöne leuchtend rote Farbe („Hochzeitskleid"). Ob das Mittellappenhormon im menschlichen Organismus irgendeine Bedeutung hat, ist nicht bekannt.

3. Hinterlappen.

Wegen der Entwicklung des Hypophysenhinterlappens aus nervösen Elementen ist seine Bedeutung als Hormonbildungsstätte oft geleugnet worden; doch zeigt die histologische Untersuchung zahlreiche große plasmareiche, verzweigte Zellen, die vom Medullarepithel abstammen, so daß die Fähigkeit zu sekretorischen Leistungen durchaus gegeben ist. Der Hinterlappen ist deshalb nicht nur als Durchgangsstraße für im Mittellappen gebildete Hormone anzusehen, trotzdem er, wie aus der Melanophorenwirkung von Hinterlappenauszügen hervorgeht, auch diese Funktion haben dürfte.

Aus dem Hypophysenhinterlappen sind schon frühzeitig wirksame Extrakte hergestellt worden *(Hypophysin, Pituitrin)*, jedoch war lange unklar, ob diese Wirkungen auf der Gegenwart spezifischer Wirkstoffe beruhen oder ob nicht während der Aufarbeitung der Drüsen entstehende Spaltprodukte, unter ihnen besonders das *Histamin* (s. S. 242) eine Hypophysenwirkung vortäuschen oder auch verdecken. Jedoch haben sich diese Verunreinigungen fast völlig abtrennen lassen. Die Hinterlappenstoffe greifen in erster Linie an autonom innervierten Organen an. Sie haben weder eine rein sympathische noch eine rein parasympathische Wirkung. Manche Effekte sind adrenalinartig, unterscheiden sich aber von den Wirkungen des Adrenalins durch die fehlende Hemmung durch Ergotamin oder Ergotoxin.

Die wesentlichsten Wirkungen der Hinterlappenauszüge sind die *Steigerung des Blutdrucks, die Erregung der glatten Muskulatur von Dickdarm, Dünndarm, Blase und Uterus und die Regelung der Wasserausscheidung sowie der Konzentrationsfähigkeit der Niere.* Von einigen Forschern wird angenommen, daß alle Hinterlappenwirkungen auf einen einzigen Wirkstoff zu beziehen sind. Bisher ist zwar eine vollständige Trennung

der Blutdruckwirkung von der Uteruswirkung nicht gelungen, aber die Fraktionierung der essigsauren Drüsenextrakte hat doch Präparate ergeben, bei denen entweder die Steigerung des Blutdrucks oder die Erregung der glatten Muskulatur des Uterus weit überwiegt (KAMM). Die Abb. 49 zeigt,

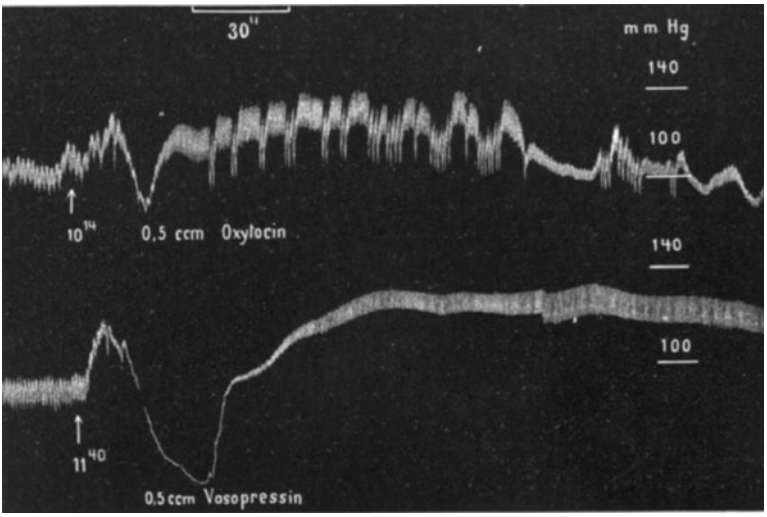


Abb. 49. Wirkung von Oxytocin und Vasopressin auf den Blutdruck des Kaninchens. (Nach TRENDELENBURG.)

daß der eine Faktor des Hinterlappens, das *Vasopressin (Tonephin)*, zu einer lang anhaltenden Blutdrucksteigerung führt; die primäre rasch vor-

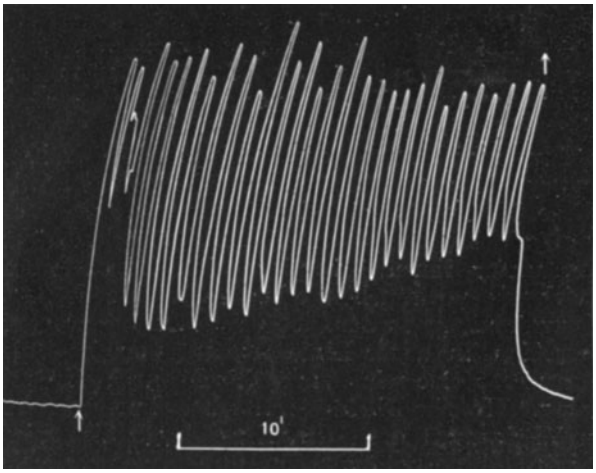


Abb. 50. Wirkung von frischer Hinterlappensubstanz (1 Teil auf 1 Million Teile Tyrodelösung) auf den ausgeschnittenen Rattenuterus. (Nach TRENDELENBURG.)

übergehende Blutdrucksenkung beruht wahrscheinlich auf begleitenden Verunreinigungen. Der andere Faktor, das *Oxytocin (Orasthin)*, hat die Blutdruckwirkung nur noch andeutungsweise. Die Blutdrucksteigerung

ist von der durch das Adrenalin bewirkten durch ihre lange Dauer in charakteristischer Weise unterschieden. Die typische Wirkung des Oxytocins auf den nicht schwangeren Uterus zeigt die Abb. 50. Es kommt zu einer Tonussteigerung und gleichzeitig treten spontan rhythmische Kontraktionen auf. Am schwangeren Uterus ist Oxytocin unwirksam, unter der Geburt bewirken dagegen Hinterlappenpräparate eine ausgiebige Wehentätigkeit. Abb. 51 zeigt, wie auch am Darm durch solche Präparate die motorische Leistung verstärkt wird. In ganz ähnlicher Weise wird auch die Muskulatur der Gallen- und der Harnblase erregt. Eigenartigerweise werden die verschiedenen Abschnitte des Darmkanals nicht gleichmäßig erregt: Oxytocin wirkt lediglich auf den Dickdarm, Vasopressin dagegen auf den Dünndarm und zwar besonders auf die unteren Abschnitte (s. Abb. 51). Die *Wirkung auf die Wasserausscheidung* durch die Nieren hat nur das Vasopressin und nicht das Oxytocin. Es ist bisher nicht gelungen, sie von der Vasopressinwirkung zu trennen, vielmehr gehen Blutdrucksteigerung und Wirkung auf die Wasserausscheidung einander fast parallel. Die Bezeichnung *Adiuretin* für einen besonderen Faktor für die Regulation der Wasserausscheidung ist somit zum mindesten verfrüht. An Menschen mit Diabetes insipidus bewirkt Vasopressin eine weitgehende Einschränkung der Wasserausscheidung und auch die Salzkonzentration des ausgeschiedenen Harns wird wieder normal.

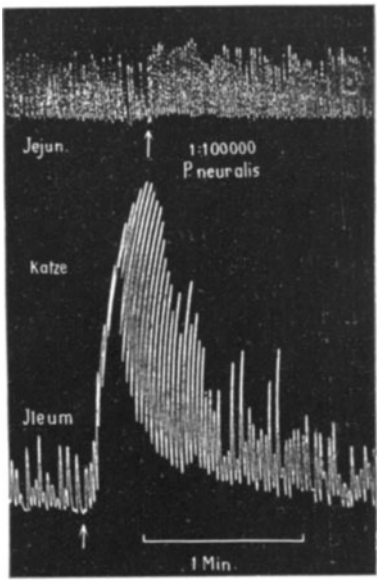


Abb. 51. Erregung des ausgeschnittenen Dünndarms von der Katze durch Hypophysenhinterlappen (1 Teil Hinterlappen auf 100000 Teile Tyrodelösung). Oben Jejunum, unten Ileum (KAUFMANN und TRENDELENBURG.)

Die Hinterlappenstoffe scheinen relativ niedermolekulare Substanzen zu sein, doch ist über ihre chemische Natur noch nichts Sicheres bekannt.

i) Darmschleimhaut.

Die Entdeckung von Hormonwirkungen der Darmschleimhaut geht auf die Beobachtung zurück, daß beim Aufbringen von Säure auf die Schleimhaut des Duodenums eine Sekretion von Pankreassaft ausgelöst werden kann und daß man durch Injektion von sauren Extrakten der Schleimhaut den gleichen Effekt erzielt; dagegen sind Extrakte der anderen Darmabschnitte und anderer Organe vollig wirkungslos (BAYLISS und STARLING). Die Substanz, auf der diese Wirkung beruht, ist das *Sekretin*. Neben der Sekretion der Pankreas steuert das Sekretin auch diejenige der BRUNNERschen Drüsen des Duodenums. Außer dem Sekretin enthalten Extrakte aus Darmschleimhaut auch noch andere Stoffe, die bei Injektion ins Blut besondere Reaktionen auslösen. So einen *Vasodilatin* genannten Stoff, der Gefäßerweiterung und Blutdrucksenkung veranlaßt. Daneben sind Wirkungen auf die Gallenblase und auf die sekretorische Tätigkeit der Leber beobachtet worden.

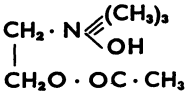
Die reinsten bisher erhaltenen Sekretinpräparate haben aber keine andere Wirkung als die Anregung der Pankreassekretion. Solche als krystallisierte Pikrolonate erhaltenen Sekretine (HAMMARSTEN) haben stark basischen Charakter, sie werden von Trypsin und Pepsin, nicht aber von Aminopeptidasen (s. S. 272) gespalten. Das Molekulargewicht ist etwa 5000. Es handelt sich wahrscheinlich um ein stark basisches Peptid. Bei seiner Spaltung wurden erhalten Prolin, Arginin, Histidin, Lysin, Glutaminsäure, Asparaginsäure im Verhältnis 2:2:1:3:1:1. Die physiologische Bedeutung des Sekretins besteht in der humoralen Erregung der Pankreassekretion. Sobald saurer Mageninhalt ins Duodenum gelangt, wird in der Schleimhaut Sekretin aus höherer Bindung freigemacht, vielleicht auch aus einer Vorstufe, dem *Prosecretin*, gebildet. Das Sekretin wird ins Blut abgegeben und gelangt so zum Pankreas. Der unter Sekretinwirkung abgesonderte Pankreassaft ist ziemlich alkalisch und relativ arm an Fermenten und an anderen festen Stoffen (dagegen wird auf nervösem Wege, nämlich durch Vagusreizung, ein viel konzentrierteres Sekret gebildet).

k) Gewebshormone.

Schon die Bildung des Sekretins in der Darmschleimhaut ist nicht ganz mit der strengen Definition des Hormonbegriffes vereinbar, nach dem die Bildung eines Hormons in besonderen, nur diesem Zwecke dienenden Organen erfolgen soll. Immerhin wird es mit dem Blutstrom seinem Erfolgsorgan zugeführt. Bei den „Gewebshormonen", über die schon in der Einleitung dieses Kapitels gesprochen worden ist, fallen dagegen Bildungs- und Erfolgsorgan meist zusammen und häufig sind die Wirkstoffe intermediäre Stoffwechselprodukte des betreffenden Organs. Das schließt aber nicht aus, daß sie bei der Erhaltung und Regulierung bestimmter Funktionen eine sehr bedeutungsvolle Rolle spielen. In erster Linie gilt das für die Anpassung der Organdurchblutung an den jeweiligen Tätigkeitszustand und für die Regulation des Blutdrucks. Es ist schon darauf hingewiesen worden, daß das Adrenalin wahrscheinlich für die Einstellung des normalen Blutdrucks keine wesentliche Bedeutung hat und für das Vasopressin scheint das gleiche zu gelten, da nach Entfernung der Hypophyse keine nennenswerten Blutdruckänderungen beobachtet wurden. Die Erkenntnis wächst zunehmend, daß die für die gesamte Kreislaufregulation so wichtigen kleinsten Gefäße der Körperperipherie viel mehr auf humoralem als auf nervösem Wege beeinflußt werden, und es kann als ziemlich sicher gelten, daß *die Stoffe, die diese Regulation auslösen, im Gewebe selber am Orte ihrer Wirkung entstehen, teils wie schon angedeutet als Stoffwechselprodukte teils aber auch, und das ist für die Erkenntnis der Mechanismen der nervös-humoralen Übertragung besonders wichtig, als Folge des nervösen Reizes an den peripheren Nervenendigungen.*

Wie O. LOEWI gefunden hat, gibt das isolierte Froschherz an die in ihm enthaltene Flüssigkeit bei Vagus- bzw. bei Acceleransreizung besondere Stoffe ab, deren Wirkung erkannt werden kann, wenn man die Flüssigkeit aus dem ersten in ein zweites, normal schlagendes Herz überträgt. Der bei Acceleransreizung abgegebene „*Acceleransstoff*" beschleunigt die Tätigkeit des zweiten Herzens genau so wie eine Acceleransreizung, der „*Vagusstoff*" hingegen hat die hemmende Wirkung einer Vagusreizung. Die chemische Isolierung und Identifizierung der beiden Stoffe ist wegen der außerordentlich geringen Mengen, in denen sie entstehen, nicht möglich. Der Acceleransstoff ist wohl identisch mit dem *Sympathin* von CANNON, das bei Reizung sympathisch innervierter Organe an den sympathischen Nervenendigungen freigesetzt wird und in seiner Wirkung große Ähnlichkeit mit dem Adrenalin hat, sich aber chemisch anscheinend von ihm unterscheidet; seine Natur ist noch unbekannt. Die chemische Natur des Vagusstoffes ist mit ziemlicher Sicherheit aus seinen sonstigen Wirkungen

zu erschließen, es handelt sich wahrscheinlich um den Essigsäureester des Cholins, das *Acetylcholin*:



Im allgemeinen entspricht zwar die Wirkung des Adrenalins einer Reizung sympathischer, die des Acetylcholins einer Reizung parasympathischer Nerven. Aber das gilt nicht ohne Ausnahme, vielmehr stimmt häufig die anatomische Zuordnung eines Nerven zum sympathischen oder parasympathischen Anteil des autonomen Nervensystems nicht mit seiner physiologischen Ansprechbarkeit durch Adrenalin oder Acetylcholin überein. DALE hat daher, um dem physiologischen Verhalten Rechnung zu tragen, den Begriff *der cholinergischen und der adrenergischen Fasern* eingeführt, wobei sich meist die Begriffe adrenergisch und sympathisch sowie cholinergisch und parasympathisch decken.

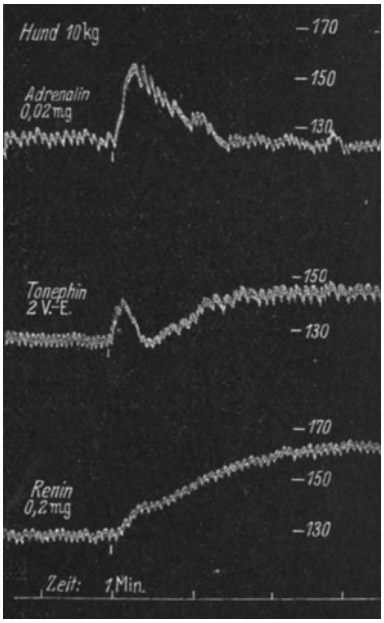


Abb. 52. Vergleich der Blutdruckwirkung von Renin, Vasopressin (Tonephin) und Adrenalin. (Nach HESSEL.)

Das *Cholin* hat eine Reihe von wichtigen physiologischen Wirkungen, so regt es die Darmperistaltik an und wurde, weil es in der Darmschleimhaut in größerer Menge vorkommt, von MAGNUS als „*Hormon der Darmbewegung*" bezeichnet. Ferner setzt es wegen einer Gefäßerweiterung in der Peripherie den Blutdruck herab. Die gleichen Wirkungen kommen dem Acetylcholin in ungleich höherem Maße zu. Es ist nachgewiesen worden, daß bei der Reizung parasympathischer aber auch bei der rein motorischer Nerven in den Erfolgsorganen Acetylcholin frei gemacht wird (DALE, FELDBERG und BROWN). Dieser Vorgang ist offenbar ein wesentliches Glied in der Kette der Vorgänge bei der Übertragung nervöser Reize. Auch im Gehirn wurde das Vorkommen und die Bildung von Acetylcholin erwiesen. Bei Zusatz von Cholin und Acetessigsäure zu Gehirn verstärkt sich die Bildung des Acetylcholins. Es handelt sich also wahrscheinlich um einen enzymatischen Vorgang. Die stärkste Actylcholinbildung wurde in den basalen Ganglien gefunden.

Wegen der Freisetzung von Acetylcholin an den Nervenendigungen wird durch den Reiz, der ein Organ in Tätigkeit versetzt, gleichzeitig auch für eine bessere Durchblutung des verstärkt tätigen Organs gesorgt. Die Wirkung des Acetylcholins ist außerordentlich flüchtig, da es durch ein im Blut vorkommendes Ferment (Cholinesterase s. S. 261) sehr rasch gespalten wird; seine physiologische Wirkung ist also von begrenzter Dauer. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, daß auch im Muskel Cholinesterase vorkommt und zwar an den motorischen Endplatten in

besonders hoher Konzentration. Dagegen ist bei schwereren Muskelerkrankungen der Gehalt des Blutes an Cholinesterase herabgesetzt. Durch Physostigmin (Eserin) wird die Cholinesterase gehemmt, so daß unter diesen Bedingungen die Gegenwart von Acetylcholin im Blute mit pharmakologischen Methoden nachgewiesen werden kann. Isoliert und chemisch identifiziert wurde das Acetylcholin im Tierkörper bisher nur in der Milz (DALE und DUDLEY) und im Gehirn (STEDMAN und STEDMAN).

An blutdrucksteigernden Gewebsstoffen ist bisher nur ein aus der Niere gewonnener Körper, das *Renin* (HESSEL), mit Sicherheit nachgewiesen. Seine chemische Natur ist nicht bekannt. Wie die Abb. 52 zeigt, ist die Blutdruckwirkung des Renins von der des Adrenalins prinzipiell verschieden, sie hat aber mit der des Vasopressins große Ähnlichkeit. Jedoch sind Vasopressin und Renin durch ihre anderen Wirkungen gut zu unterscheiden. Vasopressin führt zu Pulsverlangsamung, Abnahme des Schlagvolumens und zu einer Verlängerung der Überleitungszeit im Herzen. Alle diese Eigenschaften fehlen dem Renin.

Zahlreiche Gewebsextrakte haben gefäßerweiternde also blutdrucksenkende Wirkung. Für einen Teil der Wirkungen wird das *Histamin* verantwortlich gemacht (s. auch S. 237). Wahrscheinlich gibt es auch andere, in ihrer Struktur aber meist noch unbekannte Stoffe mit ähnlicher Wirkung. Vor allen Dingen gehören zu ihnen die Stoffe der *Adenylsäuregruppe*, die Adenylsäure, die Adenosintriphosphorsäure und das Adenosin. Sie alle haben eine erhebliche Kreislaufwirkung, die sich neben einer Erweiterung der kleinsten Gefäße in der Peripherie besonders in einer solchen der Coronargefäße äußert; daneben tritt eine geringe Verlangsamung der Herzfrequenz, bei größeren Dosen Herzblock auf. Da an den chemischen Umsetzungen bei der Kontraktion des quergestreiften und des Herzmuskels die Adenosintriphosphorsäure in hervorragendem Maße beteiligt ist (s. S. 345 u. 425), spielt sicherlich die Freisetzung von Adenosinderivaten während der Tätigkeit des Muskels für die Regulation seiner Durchblutung eine wichtige Rolle.

Die Hauptbedeutung aller dieser sog. „Gewebshormone" liegt wohl darin, daß ihre Bildung oder Freisetzung im Gewebe immer nur in einem Umfange erfolgt, der durch den jeweiligen Tätigkeitszustand des Organs bestimmt wird, in dem sie entstehen. Diese Tatsache zusammen mit ihrer meist raschen Zerstörung oder Beseitigung läßt ihre Bildung für die Feinregulation vieler Körperfunktionen als besonders bedeutungsvoll erscheinen.

Schrifttum.

ANSELMINO, J. u. F. HOFFMANN: Zuckerkrankheit und Hirnanhang. Forschgn u. Fortschr. 12, 373 (1937). — BUTENANDT, A.: Ergebnisse und Probleme in der biochemischen Erforschung der Keimdrüsenhormone. Naturwiss. 1936. — CLAUBERG, C.: Die weiblichen Sexualhormone. Berlin 1933. — GOLDBERG, M. W.: Die Chemie der männlichen Sexualhormone. Erg. Vitamin- u. Hormonforsch. 1 (1938). — HOUSSAY, B. A. u. V. DEULOFEU: La chimie et la sécrétion de l'insuline. Erg. Vitamin- u. Hormonforsch. 2 (1939). — LOESER, A.: Hyperthyreose und thyreotropes Hormon der Hypophyse. Klin. Wschr. 1937 I, 913. — MACLEOD, J. J.: Kohlehydratstoffwechsel und Insulin. Deutsche Übersetzung. Berlin 1927. — REICHSTEIN, T.: Chemie des Cortins und seiner Begleitstoffe. Erg. Vitamin- u. Hormonforsch. 1 (1938). — RUSSEL, J. A.: The relation of the anterior pituitary to carbohydrate metabolism. Physiologic. Rev. 18 (1938). — SCHMIDT-THOMÉ, J.: Neuere Ergebnisse auf dem Gebiete oestrogener Wirkstoffe (Follikelhormone). Erg. Physiol. 39 (1937). TRENDELENBURG, P.: Die Hormone, Bd. I u. II. Berlin 1929 u. 1934. — VERZÁR, F.: Die Funktion der Nebennierenrinde. Basel 1939. — WESTPHAL, U.: Über die gonadotropen Hormone. Erg. Physiol. 43 (1940). — ZONDEK, B.: Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. Wien 1935.

C. Fermente und ihre Wirkungen.

a) Allgemeine Einleitung.

Eine der auffälligsten Tatsachen, welche den Zustand des Lebens kennzeichnen, ist die Geschwindigkeit, mit der der Organismus Nahrungsstoffe, die ihm zugeführt werden, im Darmkanal abbaut und mit der er die Körperbausteine, die er aus ihnen bereitet, in den Zellen unter Freimachung der in ihnen enthaltenen Energie umsetzt. Dies ist um so bemerkenswerter als Umsetzung und Abbau der energetisch wichtigsten dieser Stoffe der Eiweißkörper, Fette und Kohlehydrate rein chemisch nur durch eingreifende Operationen herbeigeführt werden können. Zur Durchführung derartiger Leistungen muß der Organismus daher über besondere Einrichtungen oder Stoffe verfügen, deren Gegenwart Reaktionen ermöglicht, die ohne sie anscheinend nicht oder nur äußerst langsam ablaufen können. Da sich aus den Geweben strukturfreie Extrakte herstellen lassen, in denen die Umsetzungen wenn auch nicht immer mit der gleichen Geschwindigkeit so doch in der gleichen Richtung verlaufen wie in den Zellen selber, *kann die Ursache des raschen Umsatzes nicht durch die Struktur der Zellen oder der Gewebe allein bedingt sein, sondern muß von der Anwesenheit bestimmter Stoffe abhängen. Man nennt diese Stoffe Fermente.*

Auf den ersten Blick hat die Wirkung der Fermente die größte Ähnlichkeit mit derjenigen von *Katalysatoren*. Der Katalysatorbegriff rührt von Berzelius her. Er bezeichnete durch ihn Körper, die „durch ihre bloße Gegenwart chemische Tätigkeiten hervorrufen, die ohne sie nicht stattfinden". Berzelius hat auch bereits die Fermentwirkung als eine katalytische aufgefaßt und dadurch der Erforschung der Ursache der chemischen Umsetzungen im lebenden Organismus einen mächtigen Anstoß gegeben. Gegenüber dieser Anschauung, nach der ein Katalysator die *Ursache* des in seiner Gegenwart ablaufenden Geschehens ist, hat lange Zeit der von Wi. Ostwald aufgestellte Begriff der Katalyse auch die Vorstellungen vom Wesen der Fermentwirkung bestimmt. Nach Ostwald greift ein Katalysator nur in solche Reaktionen ein, die freiwillig, d. h. auch in Abwesenheit des Katalysators stattfinden, *seine Wirkung besteht lediglich in der Beschleunigung einer an sich schon — wenn auch mit unendlich kleiner Geschwindigkeit — ablaufenden Reaktion.* Der spontane Ablauf vollzieht sich aber so langsam, daß er häufig unendlich lange Zeiten beanspruchen würde. Die Katalysatorwirkung besteht danach also in einer Veränderung der Reaktionsgeschwindigkeit, nicht in einer Reaktionsauslösung. Die Veränderung der Reaktionsgeschwindigkeit kann in einer Beschleunigung, in anderen Fällen aber auch in einer Reaktionsverlangsamung bestehen; man spricht von *positiver* und *negativer Katalyse.*

Diese Definition der Katalyse trifft sicherlich in sehr vielen Fällen zu, in denen die Reaktionsbeschleunigung ohne weiteres gemessen werden kann, aber es gibt zahlreiche Reaktionen, die bei völligem Fehlen von Katalysatoren überhaupt nicht erfolgen, es sei denn, man nähme an, ihr Verlauf sei so langsam, daß er auch in sehr langen Zeiträumen unmeßbar klein bleibt. Dann aber ist die Folgerung einer Reaktionsbeschleunigung lediglich ein Formalismus. Dazu kommt aber ferner die Tatsache, daß zwischen denselben Stoffen je nach Wahl des Katalysators *verschiedene* Reaktionen erfolgen können. So können z. B. aus Kohlenoxyd und Wasserstoff abhängig vom Katalysator und den sonstigen Versuchsbedingungen

Methan oder Methylalkohol oder höhere Alkohole oder Kohlenwasserstoffe der verschiedensten Art entstehen. Der Katalysator ruft also eine Reaktion nicht nur hervor, er lenkt sie auch in bestimmte Richtung. Wichtig ist dabei aber, daß sich die Wirkung des Katalysators hierauf beschränkt, daß er also weder in den Endprodukten einer Reaktion erscheint noch zu der von ihm ausgelösten Reaktion zusätzliche Energie beisteuert. MITTASCH kommt deshalb zu der Definition, daß ein „*Katalysator, ohne selber im Endprodukt zu erscheinen, durch seine Gegenwart chemische Reaktionen oder Reaktionsfolgen nach Richtung und Geschwindigkeit bestimmt*".

Als Katalysatoren chemischer Reaktionen wirken zahlreiche Stoffe ganz verschiedener, meist bekannter chemischer Natur. Es haben die meisten Katalysatoren die Fähigkeit, in den Ablauf zahlreicher verschiedener Prozesse eingreifen zu können. Ihre Wirkung ist also nicht spezifisch. Kennzeichnend für sie ist, daß sehr kleine Katalysatormengen einen großen Umsatz bewirken, daß der Katalysator also nicht bei der Reaktion verbraucht wird. Daß die Katalysatorwirkung doch in vielen Fällen aufhört, beruht meist auf der Bildung katalytisch unwirksamer Verbindungen des Katalysators mit Begleitstoffen, die an der Reaktion nicht beteiligt sind.

Aus der OSTWALDschen Definition des Katalysators ergibt sich die Forderung, daß ein Katalysator das Gleichgewicht einer Reaktion nicht verschieben darf. Bei einer reversiblen Reaktion, bei der sich mit einem bestimmten Mengenverhältnis der Reaktionsteilnehmer zueinander ein dynamisches Gleichgewicht einstellt [s. Gl. (15) S. 127], ist also nicht die Lage dieses Gleichgewichtes, sondern nur die Geschwindigkeit seiner Einstellung durch einen Katalysator beeinflußbar. Das trifft für katalytische Reaktionen, bei denen es sich wirklich um Reaktionsbeschleunigungen handelt, auch zu. Und weiterhin muß gefordert werden, daß ein Katalysator einen Vorgang sowohl in der Richtung der Spaltung als auch in der der Synthese beeinflußt. Auch die Richtigkeit dieses Schlusses ist an geeigneten Reaktionen vielfach bestätigt worden.

Wegen der analogen Wirkung der chemischen Katalysatoren und der Fermente im Sinne einer Reaktionsauslösung hat man die *Fermente als Katalysatoren der lebendigen Substanz* bezeichnet *(Biokatalysatoren)*. Wenn man das tut, verliert die OSTWALDsche Definition des Katalysators vollends ihren Sinn; denn das Wesen nur weniger der zahllosen Fermentwirkungen kann ohne Zwang lediglich als „Reaktionsbeschleunigung" bezeichnet werden. Fast alle wichtigen Bausteine des Körpers sind in reinem Zustand außerordentlich beständig. Eiweißlösungen lassen sich unter sterilen Bedingungen jahrelang ohne die geringste Veränderung aufbewahren, dagegen wird durch eiweißspaltende Fermente in den gleichen Lösungen das Eiweiß in kürzester Zeit abgebaut. Man wird durch diese und durch viele gleichartige Tatsachen zu dem Schluß gezwungen, daß zwar die Wirkung der Katalysatoren möglicherweise in einer Reaktionsbeschleunigung bestehen kann, daß aber Fermente immer die Vorgänge auslösen, die in ihrer Gegenwart ablaufen. Auch sonst bestehen zwischen den Katalysatoren und Fermenten trotz großer Ähnlichkeit in der Wirkung gewisse Unterschiede. Daher seien vor einem näheren Eingehen auf Einzelheiten zunächst kurz die wichtigsten Kennzeichen und Merkmale der Fermente und ihrer Wirkung angeführt und die Unterschiede gegenüber den Katalysatoren kurz berührt.

1. Vorkommen und Bildung.

Die Fermente kommen nur in belebter Materie vor und müssen von den Organismen gebildet werden. Sie können ihre Wirkung jedoch auch losgelöst vom Organismus entfalten.

Die gesamten Verdauungsfermente vollziehen ihre Funkion nach ihrer Bildung und Abgabe durch die Verdauungsdrüsen im Verdauungskanal, und sie wirken genau so außerhalb des Organismus wie am physiologischen Orte ihrer Tätigkeit. Aber auch für die meisten zelleigenen Fermente gilt prinzipiell das gleiche (über Ausnahmen s. S. 284). Diese Tatsache ist lange Gegenstand von Untersuchungen und Auseinandersetzungen gewesen. Man stellte die in den Sekreten der Verdauungsdrüsen enthaltenen und abgetrennt von der Zelle ihre biologischen Aufgaben vollziehenden Fermente als *„ungeformte" Fermente* denjenigen gegenüber, die in der Zelle selber den Stoffumsatz besorgen. Diese hielt man für Zellbestandteile, die notwendigerweise nur an die Zellstruktur gebunden wirken können, sie wurden dementsprechend als *„geformte" Fermente oder Enzyme* bezeichnet. Die Unterscheidung erschien berechtigt, da es zunächst nicht gelang, die Enzymwirkung von den Zellen abzutrennen und in strukturloser Lösung zu untersuchen. Nachdem jedoch durch BUCHNER (1897) gezeigt worden war, daß man das Gärungsferment, die Zymase, die als das Urbild des Enzyms galt, aus der Hefezelle herauslösen kann, wenn man die Zellen durch Verreiben mit Quarzsand zerstört und sie dann nach Vermengen mit Kieselgur unter hohem Druck auspreßt, ist eine prinzipielle Trennung der Begriffe Ferment und Enzym nicht mehr statthaft. „Enzym" und „Ferment" sind verschiedene Bezeichnungen für den gleichen Begriff geworden. Späterhin ist es auch gelungen, noch sehr viele andere fest an die Zelle gebundenen Fermente durch geeignete Maßnahmen von ihr abzutrennen. Wo dies gar nicht oder nur mit geringem Erfolge möglich war, lag der Grund meist nicht in dem Ferment selber sondern an den sonstigen Voraussetzungen und Bedingungen für seine Wirkung (s. Atmungsferment S. 284). Immerhin ist oft von ein und demselben Ferment ein Teil fester an das Protoplasma der Zelle gebunden, so daß seine Abtrennung mehr oder weniger schwer gelingt. Man hat daher neuerdings zwischen *Lyoenzym* und *Desmoenzym* als der abtrennbaren und der gebundenen Form des gleichen Fermentes unterschieden (WILLSTÄTTER).

2. Chemische Natur.

Wenn auch die Frage nach der chemischen Natur der Fermente heute in vielen Fällen noch nicht beantwortet werden kann, so ist sie doch anscheinend prinzipiell geklärt. In der Zelle oder in den Sekreten finden sich die Fermente gemeinsam mit großen Mengen anderer Stoffe. Die Beseitigung dieser „Verunreinigungen" ist die Voraussetzung für die Aufklärung der chemischen Natur der Fermente selber. Vor allem von WILLSTÄTTER und seiner Schule sind durch Adsorption von Fermentlösungen, besonders an Aluminiumhydroxyd und nachfolgende Elution der Adsorbate bemerkenswerte Reinigungen mancher Fermente erzielt worden, aber das Ergebnis war doch in bezug auf präparative Reinheit keineswegs befriedigend und insbesondere ließen sich keine schlüssigen Aussagen über die chemische Natur der untersuchten Fermente machen.

Später hat sich aber auf völlig anderen Wegen eine weitgehende Klärung vollzogen. Amerikanische Forscher, insbesondere NORTHROP sowie

SUMNER, dem als erstem die Gewinnung eines krystallisierten Fermentes gelang, konnten zeigen, daß eine ganze Reihe von Fermenten, insbesondere solche, die in den Verdauungssäften vorkommen, sich durch isoelektrische Fällung in krystallisierter Form gewinnen lassen und daß diese Krystalle Eiweißkörper sind. Später sind dann auch zahlreiche Zellfermente in Form von krystallisierten Eiweißkörpern isoliert worden.

Der andere wichtige Ausgangspunkt für unsere heutigen Vorstellungen von der chemischen Natur der Fermente sind Beobachtungen, die schon vor längerer Zeit bei der alkoholischen Gärung der Hefe gemacht wurden. HARDEN und YOUNG fanden, daß die *Zymase*, wie man die Gesamtheit der Hefefermente zunächst bezeichnete, nur wirksam ist in Gegenwart eines Faktors, der sie in der Hefe begleitet, der aber im Gegensatz zu der Zymase dialysabel ist und durch Erhitzen nicht zerstört wird. Man hat ihn als *Co-Zymase* bezeichnet. Das vollständige Gärferment setzt sich also aus zwei Teilen zusammen, aus einer *thermostabilen „Co-Zymase" und einer thermolabilen „Apo-Zymase"; beide zusammen ergeben erst das eigentliche Ferment, die „Holo-Zymase"*. Auch für andere Fermente wurde ein ähnliches Bauprinzip nachgewiesen, so daß also nicht nur für die Zymase, sondern auch sonst die Beziehung

$$\text{Co-Ferment} + \text{Apo-Ferment} = \text{Holo-Ferment}$$

Gültigkeit hat. Die Untersuchungen WILLSTÄTTERS und anderer Forscher hatten schon zu dem Schluß geführt, daß für die Fermentwirkung zwei Faktoren notwendig sind, eine aktive Gruppe und ein kolloidaler Träger, die beide für eine bestimmte Fermentwirkung spezifisch sind. In einigen Fällen war es auch gelungen, die aktive Gruppe von einem Träger auf einen anderen zu übertragen.

Überblickt man die Gesamtheit dieser Befunde und fügt noch hinzu, daß in den meisten Fällen die Fermentwirkung durch Erhitzen auf etwa 56° vernichtet wird, so ist der Schluß gerechtfertigt, daß *beim Aufbau der Fermente Eiweißkörper eine unentbehrliche Rolle spielen*. Wenn häufig trotzdem Fermentwirkungen auch in scheinbar eiweißfreien Lösungen gefunden wurden, so ist das wahrscheinlich dadurch vorgetäuscht, daß sich die sehr geringen Eiweißmengen dem Nachweis entziehen. Aber die oben mitgeteilten und andere ähnliche Feststellungen führen zu der zweiten prinzipiell ebenso wichtigen Feststellung, daß es *Fermente von Protein- und solche von Proteidcharakter gibt*. Bei vielen Fermenten ist es bisher nicht gelungen, von dem Eiweiß eine prosthetische Gruppe abzutrennen, die aktive Gruppe scheint vielmehr fest in das Eiweißmolekül eingebaut zu sein oder sie ist mit einer bestimmten Aminosäuregruppierung identisch. Andere Fermente sind dagegen nach Art eines zusammengesetzten Eiweißkörpers aus Protein und prosthetischer Gruppe aufgebaut, und ganz entsprechend den WILLSTÄTTERschen Vorstellungen haben sich beide Teile des Moleküls als notwendig und wichtig für die Fermentwirkung und ihre Spezifität erwiesen. Daß bei manchen Fermenten die Verbindung zwischen Eiweiß und Co-Ferment eine feste, in anderen Fällen eine leicht dissoziable ist, ist zwar für den Wirkungsmechanismus nicht aber für das allgemeine Bauprinzip von Bedeutung.

Die hier entwickelten Vorstellungen vom Aufbau derjenigen Fermente, die als Proteide auftreten, hat in einigen Fällen eine völlige experimentelle Bestätigung gefunden. Man konnte Protein und aktive Gruppe von einander trennen und aufbewahren. Jede Fraktion für sich war völlig

unwirksam, nach ihrer Wiedervereinigung wurde die volle Wirksamkeit zurückgewonnen (WARBURG; THEORELL). Die chemische Natur der wirksamen Gruppen konnte aufgeklärt werden. In einem Fall, bei dem *gelben Oxydationsferment* (s. S. 291), konnte sie sogar außerhalb des Organismus synthetisch dargestellt werden. Die Vereinigung des synthetisierten Co-Fermentes mit dem aus dem Organismus gewonnenen Trägerprotein ergab ein voll wirksames Ferment (R. KUHN). Diese Untersuchungen zeigten auch, daß die Trägerproteine äußerst schonend und vorsichtig isoliert werden müssen; nur wirklich natives Eiweiß ist als Apoferment brauchbar, denaturiertes Protein vereinigt sich zwar auch mit dem Co-Ferment, das Produkt ist aber völlig wirkungslos. Umgekehrt werden manche Co-Fermente im Laufe der Zeit durch sekundäre Umwandlungen unwirksam, die Eiweißkomponente bleibt dagegen erhalten und die Fermentwirkung ist durch Zusatz von neuem Co-Ferment reaktivierbar.

Der prinzipielle Aufbau mancher Fermente ist somit heute bekannt und bei manchen „Ferment-Proteiden" läßt sich auch die Wirkung aus der Konstitution der prosthetischen Gruppe verstehen. Bei den „Ferment-Proteinen" ist das noch nicht der Fall. In Anbetracht der großen Zahl der bereits als Eiweißkörper erkannten Fermente ist es wahrscheinlich, daß sich auch für die Fermente noch unbekannten Baues die Eiweißnatur herausstellen wird, um so mehr als unter den schon als Proteinen erkannten sich Vertreter der verschiedensten Fermentklassen finden.

Eine andere Frage ist es, ob die als Eiweißkörper krystallisierenden Fermente wirklich mit den Fermenten selber identisch sind oder ob nicht, ebenso wie bei den Fermenten, denen sicher Proteidcharakter zukommt, auch bei den Ferment-Proteinen Verbindungen einer Wirkgruppe mit einem Trägermolekül vorliegen. Es ist zwar bisher nur bei einer Phosphatase gelungen, Träger und Wirkgruppe zu trennen, doch sind auch andere Beobachtungen nicht so ohne weiteres mit der Annahme vereinbar, daß Eiweiß und Ferment gleichzusetzen sind. So kann man das krystallisierte Pepsin an andere Eiweißkörper anlagern, und diese Anlagerungsprodukte lassen sich ebenso wie das krystallisierte Pepsin ohne Wirkungsverlust umkrystallisieren. Durch Elektrophorese läßt sich aus dem krystallisierten Pepsin inaktives Eiweiß abtrennen und dadurch seine Wirkung steigern. Fernerhin sind amorphe Pepsinpräparate hergestellt worden, die in bezug auf die Einheit der Fermentmenge eine größere Wirksamkeit haben als das krystallisierte Pepsin. Späterhin hat sich auch das amorphe Pepsin in krystallisierter Form gewinnen lassen und es zeigte sich, daß das aus amorphem Pepsin erhaltene und das direkt krystallisierte Pepsin in Zusammensetzung und Wirkung deutlich voneinander unterschieden sind (KRAUT). Es ist die Möglichkeit also nicht von der Hand zu weisen, daß zum mindesten das Pepsin auch ein zusammengesetztes Ferment ist, dessen Wirkgruppe an verschiedene Träger gebunden sein kann.

3. Einteilung der Fermente.

Da es nach dem vorher Gesagten noch nicht durchwegs möglich ist, die Fermente bzw. die Co-Fermente nach ihrer chemischen Struktur zu unterscheiden, muß die Einteilung der Fermente vorläufig von der Art der von ihnen beeinflußten Reaktionen ausgehen. Das ist auch deshalb gerechtfertigt, weil es sich bei der übergroßen Mehrzahl der Fermentwirkungen um zwei prinzipiell verschiedene Arten von Reaktionen handelt. *Eine Gruppe von Fermenten wirkt in der Weise, daß Spaltungen unter Aufnahme von Wasser, also Hydrolysen, erfolgen, dagegen kommt es bei den fermentativen Vorgängen der zweiten Art zur Lösung fester struktureller Bindungen. Die Wirkung der Fermente dieser Gruppe ist zudem meist mit oxydativen Veränderungen der umgesetzten Stoffe verbunden.* Sie sind für die biologisch so überaus wichtigen Vorgänge der Atmung und der Gärung verantwortlich.

Da die Namengebung der Fermente, abgesehen von einigen historisch bedingten Ausnahmen, in der Weise durchgeführt wird, daß man an den Namen des umgesetzten Stoffes *(Substrat)* oder auch an die Bezeichnung für die Art der vollzogenen Reaktion, die Endsilbe „ase" anhängt, wird die eine Hauptgruppe der Fermente als *Hydrolasen*, die zweite als *Desmolasen* bezeichnet.

Die Fermente zeigen abweichend von den Katalysatoren eine erhebliche Spezifität ihrer Wirkung, d. h. ein jedes Ferment wirkt nur auf ein bestimmtes Substrat oder doch nur eine ganz engbegrenzte Gruppe von chemisch nahe verwandten Stoffen. Damit ergibt sich, daß die beiden Hauptgruppen eine weitere Aufteilung nach der Spezifität der von ihnen beeinflußten Reaktionen erfahren müssen. Wenn zunächst auf eine feinere Unterteilung verzichtet wird, so kommt man zu folgender Einteilung:

Hydrolasen.

1. Fermente, welche die Bindung ···C—O··· spalten:
   a) *Esterasen* oder esterspaltende Fermente:
      Untergruppen:
      Lipasen: fettspaltende Fermente,
      Phosphatasen: phosphorsäureesterspaltende Fermente,
      Sulfatasen: schwefelsäureesterspaltende Fermente.
   b) *Carbohydrasen* oder kohlehydratspaltende Fermente:
      Untergruppen:
      Hexosidasen: Fermente der Glycosid- und Disaccharidspaltung, daher auch *Glycosidasen*: *Maltase*, *Lactase*, *Saccharase*, *Emulsin*.
      Polyasen: Fermente der Polysaccharidspaltung: *Amylase*.
2. Fermente, welche die Bindung ···C—N··· spalten:
   a) Amidasen:
      Untergruppen:
      Urease: spaltet Harnstoff in Ammoniak und Kohlensäure.
      Arginase: spaltet Arginin in Ornithin und Harnstoff.
      Asparaginase: spaltet Asparagin in Asparaginsäure und Ammoniak.
      Hippurase: spaltet Hippursäure in Benzoesäure und Glykokoll.
      Purindesamidasen: spalten aus den Aminopurinen Ammoniak ab und führen sie in die Oxypurine über.
   b) *Proteasen:* Fermente des Eiweißabbaus.
      Untergruppen:
      Peptidasen: peptidspaltende Fermente *(Erepsin)*.
      Dipeptidasen, Polypeptidasen, Protaminase.
      Proteinasen: eigentliche eiweißspaltende Fermente, Pepsinasen *(Pepsin)*, Tryptasen *(Trypsin)*, Papainasen *(Kathepsin)*.

Über die chemische Natur der Hydrolasen besteht insofern Klarheit, als sie Eiweißkörper sind, deren weitere Zerlegung in einen Eiweißanteil und in eine prosthetische Gruppe bisher nur für eine Phosphatase wahrscheinlich gemacht worden ist (ALBERS). Eine andere Phosphatase enthält anscheinend als notwendige Bestandteile Zn und Mg (CLOETTENS).

Desmolasen.

Viele der zur Gruppe der Desmolasen gehörenden Fermente spalten die Bindungen zwischen zwei Kohlenstoffatomen einer Kette. Der hiermit verbundene Abbau des Substrates erfolgt meist unter gleichzeitiger oder vorhergehender Oxydation. Bei kürzeren Kohlenstoffketten ist die Oxydation überhaupt die einzige desmolytische Wirkung. *Die Oxydation verläuft entweder als Wasserstoffentziehung („Dehydrierung") oder als gekoppelte Oxydoreduktion.* Im ersten Fall wird der Wasserstoff vom Substrat unter Mitwirkung der Fermente an einen anderen Stoff, den *„Wasserstoffacceptor"* übertragen, im zweiten Fall wird ein Teil des Substrates unter Wasserstoffabgabe oxydiert, ein äquivalenter Teil unter Aufnahme dieses Wasserstoffes reduziert. Bei der Sprengung einer Kohlenstoffkette ist die erste Wirkung einer Desmolase in der Regel nicht die Lösung einer ···C—C···-Bindung, sondern der Kettensprengung geht die Oxydation voraus und der Zerfall der Kette an der Stelle, an der die einleitende Oxydation stattgefunden hat, folgt sekundär.

Nach ihrer Wirkung lassen sich die Desmolasen etwa in die folgenden 4 Gruppen einteilen:

a) Wasserstoffübertragende Fermente (Dehydrasen).

b) Sauerstoffübertragende Fermente (Oxydasen).

Die sauerstoffübertragenden Fermente sind zum Teil schwermetallhaltig *(Atmungsferment, Katalase* und *Peroxydase)*, zum Teil schwermetallfrei *(gelbe Oxydationsfermente)*.

c) Fermente der Oxydoreduktion (Mutasen). Diese Fermente katalysieren die Dismutation von Aldehyden, sind also für die CANNIZZAROsche Reaktion verantwortlich (s. S. 38).

d) Hilfsfermente der Desmolyse. Zu dieser Gruppe können einige Fermente zusammengefaßt werden, die an der Desmolyse teilnehmen und besondere Wirkungen haben: die *Lyasen* wirken rein spaltend, d. h. ohne Hydrolyse, Oxydation oder Oxydoreduktion; die *Isomerasen* sind Fermente für die sterische Umlagerung (S. s. 345f.); die *Pherasen* übertragen bestimmte Gruppen (s. S. 363). Zu den Lyasen gehört die *Carboxylase.* Sie spaltet 1. aus Ketosäuren (Ketocarboxylase) und 2. aus Aminosäuren (Aminocarboxylase) die Carboxylgruppe ab und wandelt sie in die nächst niederen Aldehyde um:

1) $R \cdot CO \cdot COOH \rightarrow R \cdot COH + CO_2$, z. B. $CH_3 \cdot C{=}O \cdot COOH \rightarrow CH_3C(=O)H + CO_2$

Brenztraubensäure — Acetaldehyd

2) $R \cdot CH \cdot NH_2 \cdot COOH \rightleftharpoons R \cdot CH_2 \cdot NH_2 + CO_2$.

Die überwiegende Mehrzahl der näher untersuchten Desmolasen gehört zu den Proteidfermenten, besteht also aus einem Eiweißanteil und einer prosthetischen Gruppe. Auf Grund der Konstitution ihrer prosthetischen Gruppe läßt sich die folgende Einteilung der Desmolasen durchführen:

1. *Metallproteide.*
   a) Eisenproteide (*Atmungsferment, Katalase, Peroxydase*).
   b) Kupferproteide (*Phenoloxydasen*; s. S. 298; *Ascorbinsäureoxydase*).
   c) Zinkproteide (*Carboanhydrase*; s. S. 412).
2. *Alloxazinproteide* (*gelbe Oxydationsfermente*, S. 290).
3. *Pyridinproteide* (*Dehydrasen*, s. S. 288).
4. *Aneurinproteide* (z. B. *Carboxylase*, s. S. 175).

Trotz einiger Überschneidungen und sonstiger Abweichungen, die hier nicht angeführt werden sollen, stimmt diese Einteilung der Desmolasen nach ihrem chemischen Bau fast völlig mit der oben angeführten nach der Wirkung überein.

4. Fermentative Synthesen.

Wir haben gesehen, daß wir die Wirkung der Fermente gewöhnlich nicht im Sinne der von OSTWALD gegebenen Definition als reine Reaktionsbeschleunigung ansehen können. Trotzdem ist für eine Reihe von fermentativen Reaktionen die eine Forderung dieser Theorie gültig, nämlich daß die Lage des Reaktionsgleichgewichtes nicht von der Richtung abhängt, in der es erreicht wird. Es stellt sich bei diesen Reaktionen vielmehr, gleichgültig, ob man sie von der Richtung der Spaltung oder der Synthese aus ablaufen läßt, immer das vom Massenwirkungsgesetz geforderte Gleichgewicht ein. Ein gutes Beispiel einer solchen, auch fermentativ auslösbaren Reaktion ist die Esterspaltung und die Estersynthese.

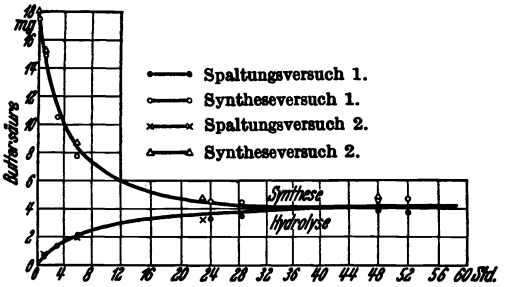


Abb. 53. Enzymatische Spaltung und Synthese von Buttersäurebutylester. (Nach ROna und AMMON.)

$$\text{Säure} + \text{Alkohol} \rightleftharpoons \text{Ester} + \text{Wasser}.$$

Unabhängig davon, ob die Reaktion von rechts nach links oder von links nach rechts abläuft, immer finden sich im Gleichgewichtszustand die 4 Reaktionsteilnehmer im gleichen Mengenverhältnis; es besteht also nach Gl. (15) S. 127 ein Gleichgewicht

$$\frac{[\text{Säure}] \cdot [\text{Alkohol}]}{[\text{Ester}] \cdot [\text{Wasser}]} = k.$$

Die Geschwindigkeit dieser Reaktion, die auch ohne Zutritt eines Fermentes sich vollziehen kann, wird durch Esterasen gesteigert, aber ihre Gleichgewichtslage nicht verändert. Abb. 53 zeigt z. B. die Einstellung eines solchen Gleichgewichtes zwischen Buttersäure, Butylalkohol und Butylbutyrat. Unterwirft man den Ester der fermentativen Spaltung, so kommt diese unter den gewählten Bedingungen bei einem Gehalt von 4 mg Buttersäure zum Stillstand, läßt man auf ein Gemisch von Buttersäure und Butylalkohol das Ferment einwirken, so geht die Synthese ebenfalls nur so weit, daß etwa 4 mg freie Buttersäure in der Lösung bleiben; es stellt sich also tatsächlich das vom Massenwirkungsgesetz geforderte Gleichgewicht ein.

Auch synthetische Leistungen anderer Fermente sind beschrieben worden. So liegen Beobachtungen über den Aufbau höhermolekularer Saccharide aus niedermolekularen in Gegenwart von Carbohydrasen oder über die Entstehung größerer Eiweißbausteine aus kleineren bei Einwirkung von Proteasen vor, aber hier fehlt der Beweis, daß es sich um die Einstellung eines Gleichgewichtes handelt.

Wenn auch der Fermentversuch im Reagensglas zeigt, daß bei bestimmten Fermentwirkungen sich nach dem Massenwirkungsgesetz ein

Gleichgewichtszustand der Reaktionsteilnehmer einstellt, so liegen die Verhältnisse im Organismus doch anders, weil unter biologischen Bedingungen niemals für längere Zeit ein Gleichgewicht bestehen kann; denn erstens werden die bei Fermentprozessen entstehenden Reaktionsprodukte durch Diffusion vom Orte der Entstehung beseitigt, zweitens können sie aber auch in die Zellstruktur eingebaut und damit ebenfalls aus der Reaktion herausgenommen werden. Es muß also im Stoffwechsel der Zelle ebenso wie bei den Verdauungsvorgängen im Darm dauernd zu Störungen des Gleichgewichtes kommen, und es ist verständlich, daß Fermentreaktionen vollständig nach der Seite der Synthese aber auch ebenso vollständig nach der Seite der Spaltung verschoben werden können.

Eine besondere Aufbautätigkeit hat NEUBERG einem Ferment *Carboligase* zugeschrieben, dessen Wirkung zuerst in der Hefe beobachtet wurde. Sie besteht darin, daß zur Hefe zugesetzter Benzaldehyd mit dem bei der Gärung entstehenden Acetaldehyd in eigenartiger Weise verknüpft wird:

$$C_6H_5 \cdot COH + CH_3 \cdot COH = C_6H_5 \cdot CHOH \cdot CO \cdot CH_3$$

Phenyl-acetyl-carbinol

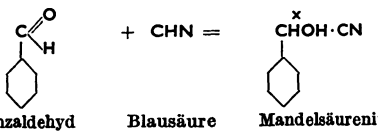
In gleicher Weise können auch zwei Moleküle Acetaldehyd unter Bildung von *Acetoin* vereinigt werden:

$$CH_3 \cdot COH + CH_3 \cdot COH = CH_3 \cdot CHOH \cdot CO \cdot CH_3$$

Nach neueren Befunden von DIRSCHERL muß es aber als zweifelhaft erscheinen, ob die Acetoinbildung wirklich auf einer Fermentwirkung beruht oder ob es sich nicht um eine einfache chemische Reaktion handelt.

Wie für alle fermentativ bedingten Prozesse so ist auch für die fermentativen Synthesen Voraussetzung, daß sie thermodynamisch möglich sind, d. h. der Energieinhalt der Reaktionsprodukte kann nur dann größer sein als der der Ausgangsprodukte, wenn diese Energie auf irgendeine Weise der Reaktion zugeführt wird. Esterspaltungen und -synthesen haben eine so geringe Energietönung, daß die Energie für den energiebindenden Prozeß aus anderen Reaktionen ohne weiteres von außen zugeführt werden kann. Viel gewaltiger sind die Energiemengen, die für die grundlegenden biochemischen Synthesen in der Pflanze, z. B. für den Aufbau der Kohlehydrate aus Kohlensäure und Wasser notwendig sind. Auch sie werden von außen — als strahlende Energie des Sonnenlichtes — dem System zugeführt.

Da alle optisch aktiven Bausteine der tierischen und der pflanzlichen Organismen nur in einer der beiden Modifikationen im Körper vorkommen, müssen die fermentativen Aufbau- ebenso aber auch die Abbauvorgänge asymmetrisch verlaufen, d. h. das Ferment muß einen richtenden Einfluß auf den Ablauf der von ihm gelenkten Vorgänge haben. Die Möglichkeit asymmetrischer fermentativer Synthesen ist auch außerhalb des Körpers wiederholt gezeigt worden. Unter der Einwirkung des Emulsins, eines in bitteren Mandeln enthaltenen Fermentes (s. S. 267), vereinigen sich Benzaldehyd und Blausäure durch Cyanhydrinsynthese (s. S. 7) zu Mandelsäurenitril,



Benzaldehyd Blausäure Mandelsäurenitril

und zwar entsteht fast ausschließlich die rechtsdrehende Form des Nitrils (ROSENTHALER). In der Folgezeit sind zahlreiche Beobachtungen der gleichen Art besonders an Esterasen gemacht worden, es wird also der eine optische Antipode bei der Synthese vorzugsweise gebildet, bei der Spaltung vorwiegend gespalten. Es ist wahrscheinlich, daß die Bevorzugung eines der beiden Antipoden auf einer optischen Aktivität des Fermentes selber beruht (s. aber auch S. 259).

5. Wirkungsbedingungen der Fermente.

Ausmaß und Geschwindigkeit der Fermentwirkung hängen von einer Reihe von Bedingungen ab, vor allem von dem Milieu, in dem das Ferment wirkt, und von der Konzentration, in der es vorhanden ist.

Da ein Ferment ebenso wie ein Katalysator nicht in die Reaktion eingeht, sollte durch kleinste Fermentmengen ein großer Umsatz erzielt werden können. Das ist auch der Fall. Die Katalase zerlegt z. B. bei 0° pro Sekunde das 220fache ihres eigenen Gewichtes an Wasserstoffsuperoxyd, d. h. daß in dieser Zeit ein Katalasemolekül etwa 60000 Wasserstoffsuperoxydmoleküle umsetzen kann. Trotzdem sind die Fermente nicht unbegrenzt wirksam. Nach kürzerer oder längerer Zeit nimmt ihre Wirkung ab und erlischt schließlich vollkommen. Dies kann auf einer Zerstörung des Fermentes beruhen, die man sich gut vorstellen kann, wenn man daran denkt, daß die Fermente Eiweißkörper sind und Eiweißkörper leicht Veränderungen im Sinne einer Denaturierung erfahren können. Daneben kommt aber auch die Inaktivierung der Fermente noch auf anderen, erst weiter unten zu besprechenden Wegen zustande (s. S. 256).

Wenn man die Wirkung verschieden großer *Fermentmengen* untersucht, so findet man immer, daß mit steigenden Fermentmengen auch der Umsatz pro Zeiteinheit ansteigt. In manchen Fällen entspricht sogar dem Produkt aus Fermentmenge und Einwirkungszeit der gleiche Umsatz, so daß also Wirkung und Menge einander völlig proportional sind. Ein Beispiel dieser Art ist in Tabelle 37 für die Spaltung des Rohrzuckers wiedergegeben. Diese lineare Beziehung zwischen Menge und Wirkung besteht jedoch nicht immer, vielmehr wird meist mit steigender Fermentkonzentration die Wirkung der Fermenteinheit immer kleiner. Die Hemmung beruht entweder auf der Beimengung anderer Stoffe oder auf den sich ansammelnden Spaltprodukten (s. S. 256).

Tabelle 37. Abhängigkeit der Saccharasewirkung von Fermentkonzentration und Zeit.

Relative Saccharasekonzentration	Zeit in Min.	Umsatz in % der Anfangskonzentration an Rohrzucker (0,09%)
2,00	15	45,3
1,50	20	44,8
1,00	30	45,3
0,50	60	45,2
0,25	120	45,2

Außer von der Fermentkonzentration hängt die Geschwindigkeit der Fermentwirkung noch von einer Reihe anderer Faktoren ab, von denen die wichtigsten Temperatur, Wasserstoffionenkonzentration, Art und Menge anderer Ionen und schließlich durch das Milieu bedingte fördernde und hemmende Einflüsse besonderer Art sind.

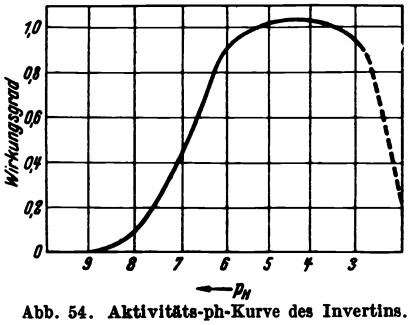


Abb. 54. Aktivitäts-ph-Kurve des Invertins.

Der Einfluß der *Temperatur* äußert sich in einer Beschleunigung der Wirkung bei Temperaturerhöhung. Gewöhnlich wird die Reaktionsgeschwindigkeit durch eine Temperaturerhöhung um 10° auf das Doppelte gesteigert. Jedoch gilt das nur innerhalb gewisser Grenzen. Bei Temperaturen von 40° und darüber werden viele Fermente schon irreversibel geschädigt und die meisten Fermente werden, wie schon oben erwähnt, zwischen 50 und 60° völlig unwirksam.

Die Bedeutung der *Wasserstoffionenkonzentration* geht daraus hervor, daß jede Fermentwirkung in einer bestimmten mehr oder weniger breiten Zone der Wasserstoffionenkonzentration ein Maximum aufweist. Für das Invertin (Saccharase) der Hefe geht das z. B. aus Abb. 54, für

das Trypsin aus Abb. 55 hervor. In diesen Kurven ist die Abhängigkeit der Fermentaktivität vom ph-Wert dargestellt. Die entstehenden Kurven bezeichnet man daher als *Aktivitäts-ph-kurven.* Dabei ist die maximale Wirkung gleich 1 gesetzt und die übrigen Wirkungen danach umgerechnet. Bei den zu den gestrichelten Teilen der Kurven gehörenden ph-Werten wird das Ferment irreversibel zerstört.

Die Abhängigkeit der Fermentaktivität vom ph-Wert ist durch die Annahme erklärt worden, daß die Fermente als Elektrolyte aufzufassen sind und dadurch in ihrer Dissoziation von der Reaktion ihrer Umgebung abhängen, so daß entweder die Fermentionen oder das undissoziierte Ferment wirksam sind (MICHAELIS).

Diese Theorie wird in gewissem Umfange durch das Verhalten der Fermente bei der Kataphorese bestätigt. Hefesaccharase zeigt z. B. bei einer dem Wirkungsoptimum entsprechenden Reaktion keine kataphoretische Wanderung, während sie auf der sauren Seite des Optimums positiv, auf der alkalischen Seite negativ geladen ist und die diesen Ladungen entsprechende Wanderung aufweist (s. S. 147). Bei der Saccharase fallen also isoelektrischer Punkt und Wirkungsoptimum zusammen. Bei anderen Fermenten ist das nicht der Fall und hier ist entsprechend der Richtung der kataphoretischen Wanderung bei optimaler Reaktion die Wirkung auf das Enzymkation oder -anion bezogen worden. Es hat sich jedoch gezeigt, daß die in unreinen Lösungen beobachtete Richtung der Kataphorese nicht ohne weiteres auf das Ferment selber bezogen werden darf, sondern daß sie von für die Wirkung unwichtigen Begleitstoffen abhängen kann. Bei weiterer Reinigung kann daher die Wanderung verstärkt oder abgeschwächt werden, ja sie kann sogar ihre Richtung ändern.

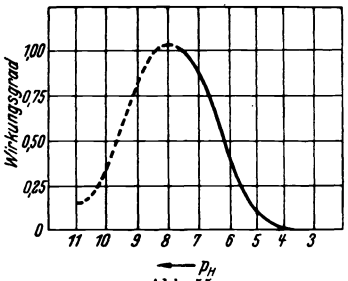


Abb. 55.
Aktivitäts-ph-Kurve des Trypsins.

Eine andere Theorie nimmt an, daß die ph-Abhängigkeit der Fermentwirkung nicht auf der Ladung des Fermentes selber sondern auf der des Substrates beruht (NORTHROP). Pepsin spaltet nach dieser Annahme nur positiv geladene Eiweißkörper, Trypsin nur negativ geladene und Kathepsin (Papain) nur isoelektrisches Eiweiß. Jedoch herrscht bis jetzt noch keine volle Klarheit über die Ursachen der Änderung der Fermentwirkung mit der Wasserstoffionenkonzentration.

Tabelle 38. ph-Optima einiger Fermente.

Ferment	Herkunft	Substrat	ph-Optimum
Pepsin	Magen	verschiedene Proteine	1,5—2,5
Kathepsin	Milz	Serumalbumin	3—4
Trypsin	Pankreas	verschiedene Proteine	8—11
Arginase	Leber	Arginin	9,8
Lipase	Pankreas	Äthylbutyrat	7—8,5
„	Leber	„	7—8,5
Maltase	Darm	Maltose	5,6
Saccharase	„	Rohrzucker	6,2
Amylase	Speichel und Pankreas	Stärke	6,0—6,1
„	Darm	„	etwa 7
„	Leber	„	etwa 6
„	Malz	„	5,2
„	Muskel	Glykogen	etwa 7

Ebenso wie die Aktivitäts-ph-Kurven sind auch die ph-Optima selber für die verschiedenen Fermente sehr charakteristisch. Sie sind für eine Reihe von Fermenten in der Tabelle 38 zusammengestellt. Es ist

bemerkenswert, daß sie für Fermente gleicher Wirkung aber verschiedener Herkunft (z. B. die verschiedenen Amylasen) durchaus nicht übereinstimmen. Das liegt weitgehend an der Beimengung anderer Stoffe. So hat z. B. die Lipase aus der Magenschleimhaut des Menschen ein ph-Optimum bei 6, also bei wesentlich stärker saurer Reaktion als die aus Pankreas oder Leber, für die ein ph von 8 optimal ist. Nach der Reinigung verschiebt sich aber auch das ph-Optimum der Magenlipase auf etwa 8. Ferner ist die Lage des ph-Optimums abhängig von der Art der Puffergemische die zur Einstellung der Wasserstoffzahl benutzt werden, und schließlich spielt auch die Art des gewählten Substrats eine gewisse Rolle. Alle diese Faktoren sind von größter Wichtigkeit für die Beurteilung, ob Fermente verschiedener Herkunft, die das gleiche oder ähnliche Substrate spalten, identisch sind oder nicht. Wie schon oben angedeutet wurde, läßt sich nur für wenige Fermente die chemische Natur ihres Co-Fermentes angeben, für andere ist sie gänzlich unbekannt, oder es lassen sich höchstens Beziehungen des gesamten Fermentkomplexes zu den Proteinen erweisen. Es kann daher der Nachweis und die Bestimmung von Fermenten erst in wenigen Fällen auf Grund ihrer chemischen oder physikalischen Eigenschaften erfolgen, meist ist auf die Natur und auf die Menge eines Fermentes allein aus seinen Wirkungen zu schließen und dabei kann man nur dann zu vergleichbaren Ergebnissen gelangen, wenn man unter streng vergleichbaren Bedingungen arbeitet.

Die Abhängigkeit der Fermentaktivität von der Natur der anwesenden *Ionen* ist besonders für die tierische Amylase bekannt. Die Wirkung vollkommen salzfreier Amylaselösungen ist sehr geringfügig, auch durch Pufferung mit Phosphat auf den optimalen ph-Wert tritt nur eine sehr kleine Steigerung der Wirkung ein. Setzt man aber zu einem solchen Ansatz geringe Mengen anderer Salze hinzu, so erfolgt eine weitgehende Aktivierung. Am stärksten wirksam ist dabei das Kochsalz. Die Salzwirkung ist übrigens, da Kaliumsalze die gleiche Wirkung haben wie Natriumsalze, eine Anionenwirkung. Wahrscheinlich beruht sie darauf, daß sich die betreffenden Anionen mit dem Ferment vereinigen.

Hinsichtlich des Ausmaßes der Wirkung ist die Aktivierung der Amylase durch Chloride ganz spezifisch. Eine ähnlich spezifische Wirkung haben Magnesium-Ionen auf manche Phosphatasen. Von besonderer Wichtigkeit sind aber *spezifische Aktivierungen* durch Gewebsbestandteile, die die Fermente begleiten, die aber in ihrer chemischen Struktur meist nicht bekannt sind oder durch zugesetzte Stoffe von bekannter, meist einfacher Konstitution. Durch solche Aktivierungen wird entweder der Spezifitätsbereich eines Fermentes erweitert oder die Fermentwirkung überhaupt erst ermöglicht. Es ist lange üblich gewesen anzunehmen, daß manche Fermente in inaktiven Vorstufen, *„Profermenten"* oder *„Zymogenen"*, vorkommen, die durch eine sie begleitende *Kinase* aktiviert werden. Ob diese Kinasewirkung nicht in manchen Fällen der Wirkung eines Co-Fermentes entspricht, ist vorläufig nicht zu entscheiden, die Vermutung ist aber nicht von der Hand zu weisen. Neben Aktivierungen sind auch mehr oder weniger spezifische *Hemmungen* von Fermentwirkungen bekannt. Doch soll an dieser Stelle auf Einzelheiten noch nicht eingegangen werden.

6. Mechanismus der Fermentwirkung.

Gleichgültig ob man die Fermentwirkung im einzelnen Falle als Beschleunigung einer an sich schon verlaufenden Reaktion oder als Auslösung dieser Reaktion ansieht, in jedem Falle ist sie der Wegräumung

von Widerständen zu vergleichen, die sich dem Ablauf der Reaktion entgegenstellen. Dabei ist wesentlich, daß das Ferment ebenso wenig wie ein chemischer Katalysator in die Endprodukte der Reaktion eingeht und daß es bei der Reaktion — wenigstens zunächst — nicht verbraucht wird. Wenn man diese Erscheinungen erklären will, so kommt man zu der Annahme, daß zwischen Ferment und Substrat vorübergehend eine engere Beziehung hergestellt wird, durch die sich das Strukturgefüge des Substrates lockert, so daß nunmehr sein Zerfall erfolgen kann, wobei das Ferment wieder in Freiheit gesetzt wird. Da die wirksamen Fermentmengen außerordentlich klein sind (so zerlegt wie schon erwähnt unter bestimmten Bedingungen ein Mol Katalase pro Sekunde etwa 60000 Moleküle Wasserstoffsuperoxyd) muß die Geschwindigkeit dieser Reaktion zwischen Ferment und Substrat außerordentlich groß sein. Die Frage nach dem Mechanismus der Fermentwirkung hängt demnach aufs engste zusammen mit der Frage nach der Natur der Ferment-Substratbindung. Prinzipiell könnte diese auf zwei verschiedenen Wegen zustande kommen, entweder als Adsorptionsbindung, d. h. nach Art einer unspezifischen Oberflächenwirkung, oder durch echte chemische Bindung.

Die Möglichkeit einer adsorptiven Vereinigung von Ferment und Substrat erscheint gegeben, weil das Ferment und häufig auch das Substrat kolloide Eigenschaften haben. Es ist aber schon früher darauf hingewiesen worden, daß auch Adsorptionen durch Betätigung von Valenzresten, also als echte chemische Bindung, zustande kommen können. Gegen eine ganz unspezifische adsorptive Vereinigung spricht vor allem die Tatsache, daß man indifferente Stoffe an Fermente adsorbieren kann, ohne daß deren Wirkung dadurch beeinträchtigt wird. Daraus geht hervor, daß nur eng begrenzte Bezirke der Fermentoberfläche zur Bindung des Substrats in Anspruch genommen werden. Diese Bezirke haben wahrscheinlich eine ganz bestimmte chemische Konstitution und reagieren mit Gruppen des Substrates, die ebenfalls eine bestimmte Konstitution haben müssen. *Danach entstehen also auf Grund einer chemischen Reaktion Zwischenverbindungen aus Ferment und Substrat.*

Solche Zwischenverbindungen spielen auch bei rein chemisch-katalytischen Wirkungen eine wichtige Rolle. So vollzieht sich die beschleunigende Wirkung der Schwefelsäure bei der Bildung von Äther aus Alkohol nach diesem Prinzip:

$$\text{a)}\quad C_2H_5OH + H_2SO_4 = C_2H_5 \cdot HSO_4 + H_2O$$

$$\text{b)}\quad C_2H_5OH + C_2H_5 \cdot HSO_4 = C_2H_5 \cdot O \cdot C_2H_5 + H_2SO_4$$

und als Summe der beiden Teilvorgänge:

$$\text{c)}\quad 2\,C_2H_5OH = C_2H_5 \cdot O \cdot C_2H_5 + H_2O$$

Die Schwefelsäure erscheint also in der Reaktionsgleichung nicht, sie geht unverändert aus dem Prozeß hervor und kann beliebig oft zu seiner Durchführung herangezogen werden. Der Sinn der Entstehung der Zwischenverbindung liegt darin, daß die Summe der Geschwindigkeiten der beiden Reaktionen a) und b) wesentlich größer sein muß als die Geschwindigkeit der Reaktion c).

Es kann als sicher gelten, daß eine Ferment-Substratbindung in dieser Weise zustande kommt, daß also ein Fermentmolekül wegen des Besitzes einer Gruppe von bestimmter chemischer Konstitution mit Hilfe dieser Gruppe jeweils nur mit einem einzigen Substratmolekül reagiert. Wenn wir daran denken, daß in dem oben angeführten Beispiel ein Fermentmolekül in der Sekunde 60000 Substratmoleküle zerlegt, so wird die außerordentliche Labilität der Ferment-Substratbindung klar und ebenso auch die ungeheuere Geschwindigkeit, mit der die einzelne Reaktionsfolge abläuft.

Welche Ferment- und Substratgruppen miteinander reagieren ist vorderhand unbekannt, wenn man sich in einigen Fällen auch gut begründete Vorstellungen darüber machen kann.

Die intermediäre Bindung des Fermentes an sein Substrat bringt auch einige Besonderheiten der Fermentwirkung dem Verständnis näher. Die weitgehende Spezifität der Fermente und die Möglichkeit der Spaltung und der Synthese asymmetrischer Verbindungen lassen sich zwanglos auf die besonderen Affinitätsverhältnisse und die räumliche Lage der für die Bindung maßgebenden Ferment- und Substratgruppen zurückführen. Auch die eigenartige Tatsache, daß die Fermente, trotzdem sie in den Endprodukten der Reaktion nicht erscheinen, in ihrer Wirkung allmählich abgeschwächt werden, wird auf diese Weise verständlich. Der gesamte Fermentkomplex ist kolloider Natur und sein Kolloidzustand ist von wesentlichster Bedeutung für seine Funktion. Es ist daher wahrscheinlich, daß der immerwährende Wechsel im Bindungszustand des Fermentes nicht ohne Rückwirkung auf seinen Kolloidzustand ist und daß mit der Änderung des Kolloidzustandes die Wirkung immer schlechter werden muß. Das wird sich natürlich besonders dann zeigen, wenn man ein Ferment aus dem Organismus herauslöst und in Lösung untersucht. Aber eine solche „Abnutzung" des Fermentes findet sicherlich auch im Verbande des Organismus statt. Man denke nur daran, daß jeder Organismus einen gewissen minimalen Eiweißbedarf hat, der nicht durch andere Nahrungsstoffe ersetzt werden kann und den man durch die Annahme einer unaufhörlichen funktionellen Beanspruchung der Zelleiweiße erklärt.

Daneben ist aber noch ein zweiter Punkt für das Erlöschen der Fermentwirkung zu beachten. Genau so wie sich das Ferment mit seinem Substrat verbindet, hat es auch bestimmte Affinitäten zu den Spaltprodukten, die unter seiner Wirkung entstehen; wenn aber die Ferment-Substratverbindungen als Voraussetzung für die Fermentwirkung sehr leicht und rasch wieder zerfallen, gilt das für die Verbindungen des Fermentes mit den Spaltstücken offenbar nicht. Wenn für die Bindung der Spaltprodukte die gleiche Gruppe des Fermentmoleküls verantwortlich ist wie für die Bindung des Substrates, so muß ein immer größerer Teil des Fermentes seiner eigentlichen Aufgabe entzogen werden und die Reaktion zum Stillstand kommen.

Schließlich muß noch ein dritter Faktor berücksichtigt werden. Die Fermentwirkung kann auch deshalb nachlassen, weil allmählich, wie das in einigen Fällen beobachtet wurde, die für sie notwendige spezifische Gruppierung, also das Co-Ferment, verändert wird. Auf Grund vieler Beobachtungen ist man zu dem Schluß gekommen, *daß für die Bindung des Substrates und für die Entfaltung der Wirkung verschiedene Gruppen des Fermentmoleküls notwendig sind.* Die alleinige Bindung des Substrates an das Ferment ist für die Wirkung nicht ausreichend, es muß außerdem noch die fermentativ wirksame Gruppe vorhanden sein, die bei den „Proteid-Fermenten" dem Co-Ferment zugehört.

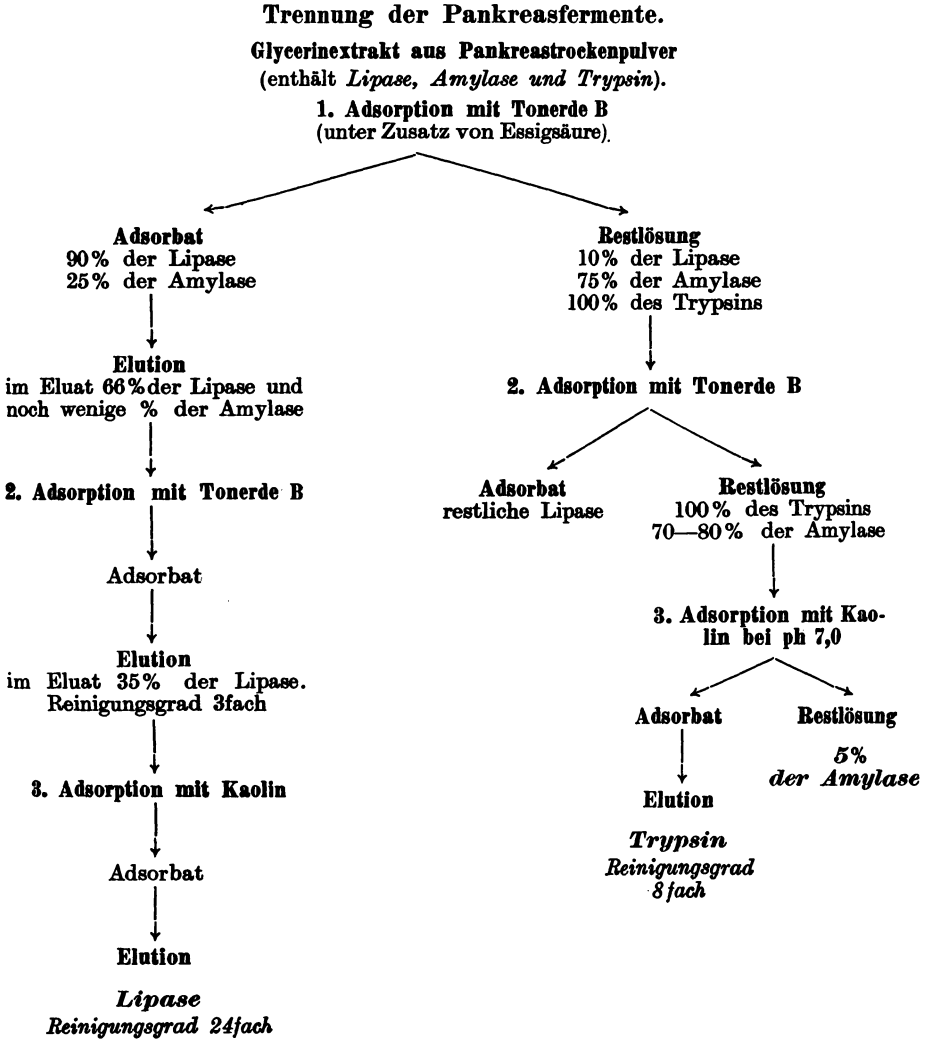
Aus der Tatsache, daß die Kolloidnatur des Fermentkomplexes eine notwendige Voraussetzung seiner Wirkung ist, folgt, daß fermentative Vorgänge Katalysen in einem *„mikroheterogenen System"* sind. Das gilt für die Wirkung der Fermente in der Zelle in noch höherem Maße. Das Vorkommen von Enzymen in festerer Bindung als sog. Desmoenzyme zeigt, daß die Fermente zum mindesten teilweise recht fest in die Zellstruktur eingebaut sind, sich also nur an bestimmten Orten der Zelle

finden. Wahrscheinlich spielen sich die katalytischen Vorgänge an den „inneren" Oberflächen der Zelle ab. Bei manchen Fermenten scheint die strukturelle Bindung sogar die notwendige Voraussetzung der Wirkung zu sein (s. S. 284).

7. Reinigung und Isolierung der Fermente.

Für die genauere Untersuchung der Wirkung eines Fermentes ist seine Herauslösung aus der Struktur der Zelle notwendig. Oft ist das schon durch einfache Extraktion mit Wasser oder anderen Lösungsmitteln möglich. Als besonders geeignet hat sich in vielen Fällen Glycerin erwiesen. Nicht alle Fermente sind aber ohne weiteres extrahierbar, sondern die Zellstruktur muß zunächst durch mechanische oder chemische Eingriffe zerstört und das Ferment „freigelegt" werden. In den dann erhaltenen Lösungen sind die Fermente natürlich noch mit zahlreichen

Trennung der Pankreasfermente.



Zellinhaltsstoffen verunreinigt, die an Menge die Menge des Fermentes weit übertreffen. Diese Verunreinigungen machen nicht nur die Feststellung der chemischen Natur des Fermentes oder seiner Wirkungsgruppe unmöglich, sie sind auch häufig, da sie aktivierend oder hemmend wirken können, für die quantitative Ermittlung der Wirkung sehr störend. Eine weitere Reinigung gelingt manchmal schon durch Ausfällung der Fermente aus ihren Lösungen mit Aceton. Die dann erhaltenen Trockenpulver sind oft sehr lange unverändert haltbar, aber die erzielte Reinigung ist meist nicht sehr weitgehend.

Einen außerordentlichen Fortschritt in der Fermentreinigung bedeutete der systematische Ausbau der Adsorptionsmethode, die auch vorher schon gelegentlich angewandt wurde, durch WILLSTÄTTER und seine Schüler (WALDSCHMIDT-LEITZ; KRAUT). Wenn auch durch sie die erstrebte Reindarstellung von Fermenten im chemischen Sinne nicht erreicht wurde, so ist doch in manchen Fällen eine Reinigung auf das vieltausendfache der ursprünglichen Reinheit gelungen. Darüber hinaus verdanken wir diesen Forschungen die Grundlagen unserer heutigen Vorstellungen vom allgemeinen Bauprinzip eines Fermentes (s. vorhergehenden Abschnitt).

Die Fermentreinigung nach WILLSTÄTTER geht davon aus, daß die Fermente als Kolloide eine gewisse elektrische Ladung tragen und daß sie deshalb an anderen kolloiden Stoffen von entgegengesetzter elektrischer Ladung adsorptiv niedergeschlagen werden müssen. Da weder die Ladungen der Fermente noch die der Adsorptionsmittel groß sind — sie werden als „Affinitätsreste" angesehen — so ist es möglich, das Ferment durch geeignete Lösungsmittel wieder vom Adsorptionsmittel abzulösen, es zu *eluieren*.

Oft werden auch nicht die Fermente selber sondern die Begleitstoffe adsorbiert, der Reinigungserfolg ist natürlich der gleiche. Es kann auch sein, daß das Ferment nicht direkt sondern durch Vermittlung besser adsorbierbarer Begleitstoffe, sog. *Koadsorbentien*, an das Adsorbens gebunden wird und die Adsorptionsbedingungen können weitgehend durch An- und Abwesenheit solcher Begleitstoffe bestimmt sein. Die technischen Schwierigkeiten des Reinigungsverfahrens sind daher erheblich und die besten Adsorptionsbedingungen müssen gewöhnlich experimentell ausprobiert werden, sie lassen sich nicht vorhersagen. Trotzdem ist es gelungen, eine Reihe von Fermenten durch geeignete Kombination von Adsorption und Elution so weitgehend zu reinigen, daß die Endlösungen zwar eine außerordentliche Anreicherung des Fermentes zeigten, aber keine der üblichen Reaktionen auf Eiweißkörper oder andere bekannte Körperbausteine mehr hatten.

Als besonders geeignete Adsorbentien haben sich Kaolin, das schwach saure Eigenschaften hat, und Aluminiumhydroxyd (Tonerde), das schwach basisch reagiert, erwiesen. Zur Elution dienen meist schwach saure oder alkalische Salzlösungen. Durch die Adsorptionsmethode ist auch die Trennung verschiedener nebeneinander in der gleichen Lösung oder im gleichen Organ vorkommender Fermente möglich gewesen. Das vorstehende Schema zeigt in groben Umrissen den Arbeitsgang zur Trennung der verschiedenen Fermente der Bauchspeicheldrüse.

Die fein zerkleinerte Drüse wird zunächst mit Alkohol und Äther getrocknet und das erhaltene Trockenpulver mit Glycerin extrahiert. Tonerde B ist ein Aluminiumhydroxyd von besonderer Herstellungsart. Alle Tonerde-Adsorptionen erfolgen unter Zusatz von Essigsäure, die Elution durch ein Gemisch von Diammoniumphosphat und Ammoniak. Die Lipase hat stärker saure Eigenschaften als Trypsin und Amylase und wird daher durch Tonerde besonders gut adsorbiert. Amylase hat überhaupt keine sauren Eigenschaften und wird deshalb von Tonerde nicht aufgenommen. Die angegebenen Reinigungsgrade beziehen sich auf den Glycerinextrakt, der an sich schon einen etwa 10fach höheren Reinheitsgrad hat als das Trockenpulver.

Als weiteres Beispiel einer Fermentreinigung ist weiter unten (s. S. 276) die Trennung des Pankreastrypsins in einige Fermente von spezifischem Wirkungsbereich wiedergegeben.

Bei der Gewinnung der krystallisierten Eiweißkörper, die die Wirkung des Pepsins, des Trypsins, der Amylase und anderer Fermente haben, hat sich die Ausfällung dieser Eiweißkörper durch kleine Neutralsalzmengen im isoelektrischen Punkt bewährt und auch bei der Gewinnung von Eiweißkomponenten der Ferment-Proteide sind die Methoden der Reinigung und Isolierung von Eiweißkörpern mit Erfolg angewandt worden.

b) Hydrolasen.

1. Esterasen.

Esterasen sind Fermente, die den Ablauf der Reaktion

$$R \cdot COOH + HO \cdot R_1 \overset{\text{Esterase}}{\rightleftharpoons} R \cdot CO \cdot O \cdot R_1 + H_2O$$

katalysieren, also entweder die Bildung eines Esters aus einem Alkohol und einer Säure oder seine Spaltung in diese Verbindungen beeinflussen. Dabei ist zunächst die chemische Natur des Alkohols und der Säure gleichgültig. Da diese Reaktionen Gleichgewichtsreaktionen sind, so werden sie durch Esterasen sowohl im Sinne der Synthese wie der Spaltung beeinflußt; das sich einstellende Gleichgewicht zwischen den Reaktionsteilnehmern ist also in beiden Fällen identisch (s. Abb. 53, S. 250). Die Zahl der Ester, die der fermentativen Einwirkung unterliegen, ist außerordentlich groß; es bestehen zwischen den verschiedenen Estern lediglich in der Geschwindigkeit der Spaltung oder der Synthese erhebliche Unterschiede. Von den verschiedenen möglichen oder natürlich vorkommenden Substraten der Esterasen sind biologisch besonders wichtig die Fette als Glycerinester höherer Fettsäuren, die verschiedenen Phosphorsäureester (Kohlehydratphosphorsäuren, Phosphatide, Nucleotide), die Ester des Cholesterins, das Acetylcholin und die Wachse.

Die katalytische Einwirkung auf die Fette vollzieht sich natürlich nach dem gleichen Schema wie die Spaltung der einfachen Ester:

$$\begin{array}{l} CH_2O \cdot OC \cdot R \\ | \\ CHO \cdot OC \cdot R + 3\,H_2O \\ | \\ CH_2O \cdot OC \cdot R \end{array} \xrightarrow{\text{(Lipase)}} \begin{array}{l} CH_2OH + R \cdot COOH \\ | \\ CHOH + R \cdot COOH \\ | \\ CH_2OH + R \cdot COOH \end{array}$$

Entsprechend dem verschiedenen Bau der Substrate hat man von den einfachen Esterasen, denen man die Spaltung und Synthese von Estern aus einwertigen Fettsäuren und Alkoholen zuschreibt, die *Lipasen* und die *Phosphatasen* abgetrennt: die Lipasen als Fermente des Fettauf- und -abbaus, die Phosphatasen als Fermente für den Umsatz der verschiedenen P-haltigen Körperbausteine. Eine weitere Untergruppe der Esterasen sind die *Sulfatasen*, deren Substrate Ester aus Alkoholen und Schwefelsäure sind.

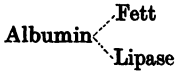
Schon an früherer Stelle ist ganz allgemein auf die *sterische Spezifität* der Fermentwirkungen hingewiesen worden (s. S. 251). Eine solche besteht für die Esterasen in ausgesprochenem Maße. In racemischen Gemischen wird vorzugsweise der eine optische Antipode synthetisiert oder gespalten. Esterasen verschiedener Herkunft zeigen oft bemerkenswerte Unterschiede,

indem von dem einen Ferment die d-Form, von dem anderen die l-Form der gleichen Substanz bevorzugt wird. Biologisch ist dies Verhalten ziemlich bedeutungslos, da optisch aktive einfache Ester oder Fette als natürliche Substrate der Esterasen kaum eine große Rolle spielen.

α) Esterasen und Lipasen.

Es ist noch nicht mit Sicherheit erwiesen, ob überhaupt zwischen den Fermenten des Ester- und des Fettumsatzes Differenzen bestehen oder ob nicht die gleichen Fermente beide Arten von Substraten umzusetzen vermögen. Es steht nur fest, daß Esterasen verschiedener Herkunft sehr verschiedene Spezifitätsbereiche haben. Sie wirken also nicht alle auf die gleichen Substrate, und sie wirken auf eine Reihe von verschiedenen Substraten mit ganz verschiedener Geschwindigkeit. Für die Lipase des Pankreassaftes ist allerdings sichergestellt, daß nur ein einziges Ferment Glyceride höherer Fettsäuren, Ester einwertiger Alkohole sowie wasserlösliche und -unlösliche Substrate umsetzt.

Im tierischen Organismus finden sich Esterasen bzw. Lipasen in den Verdauungssäften, und zwar im *Speichel, Magensaft, Darmsaft und Pankreassaft* und in den Organen selber. Von den pflanzlichen Lipasen ist die *Ricinuslipase* besonders eingehend untersucht, von den Organlipasen die *Leberlipase*, von den Verdauungslipasen die des Magens und der Bauchspeicheldrüse. Aus allen Untersuchungen an Lipasen verschiedenster Herkunft geht hervor, daß ihre Wirkung in höchstem Maße von ihren Begleitstoffen abhängig ist. Die Wirkung dieser Begleitstoffe ist zudem keine konstante, sondern wechselt mit ihrem gegenseitigen Verhältnis, so daß sogar der gleiche Stoff je nach der Faktorenkombination hemmend oder fördernd wirken kann. Bei der Untersuchung der fermentativen Wirksamkeit von Extrakten muß daher durch geeignete Zusätze für eine „ausgleichende Aktivierung" gesorgt werden. Man erreicht das z. B. durch Zusätze von Albumin und von Calciumchlorid. Wahrscheinlich erklärt sich diese Aktivierung durch eine Art von komplexer Adsorption, indem der Aktivator sowohl das Ferment wie das Substrat bindet und dadurch in nähere Berührung bringt, wie das etwa durch das folgende Schema angedeutet wird:



Unter den Bedingungen der ausgleichenden Aktivierung ist die spezifische Wirksamkeit der Lipasen unabhängig von ihrem Reinheitsgrad.

Tabelle 39. ph-Optima tierischer Lipasen.

Herkunft der Lipase	ph-Optimum
Magen, ungereinigt	6
Magen, gereinigt	8
Pankreas	8
Leber	8,3

Die verschiedenartigen Begleitstoffe sind auch (s. Tabelle 39) von großer Bedeutung für das ph-Optimum der Lipasewirkung. Durch die Reinigung wird also das ph-Optimum der Magenlipase demjenigen der Pankreaslipase angeglichen. Die Reinigung verschiedener Lipasen ist ziemlich weit getrieben worden. So hat man aus Pankreas Präparate gewonnen, in denen das Ferment gegenüber der getrockneten Drüse auf das 250—300fache angereichert war, bei der Magenlipase betrug die Konzentrierung sogar das 3000fache der getrockneten Magenschleimhaut.

Pankreas- und Leberlipase weisen bemerkenswerte Unterschiede in ihrer Spezifität gegenüber verschiedenen Substraten auf. Das Pankreasferment spaltet besonders leicht die eigentlichen Fette, bei der Leberlipase steht die Esterasewirkung im Vordergrund. In Tabelle 40 sind die Reaktionskonstanten (k) [s. Gl. (15) S. 127] für die Spaltung von Estern des Isoamylalkohols $\left(\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!>\!CH \cdot CH_2 \cdot CH_2OH\right)$ mit verschiedenen Säuren durch diese Fermente zusammengestellt, die dies Verhalten deutlich zeigen.

Tabelle 40. Spaltung verschiedener Ester des Isoamylalkohols durch Leber- und Pankreaslipase.

Isoamylalkoholester der	$k \cdot 10^{-4}$ für Spaltung durch	
	Leberlipase	Pankreaslipase
Essigsäure . . .	119	178
Propionsäure . .	135	—
Buttersäure . . .	107	850
Palmitinsäure . .	18	450
Ölsäure	13	376

Auch sonst bestehen zwischen Leber- und Pankreaslipase bemerkenswerte Unterschiede. Die Leberlipase ist weder durch Reinigung noch durch Aktivierung der Pankreaslipase anzugleichen, ja eine Aktivierung der schon von vornherein bestehenden Wirksamkeit ist auf keiner Reinigungsstufe möglich. Trotz dieser eindeutigen Unterschiede in der Wirkung und im sonstigen Verhalten wäre der Schluß auf zwei völlig verschiedene Fermente nicht berechtigt. Wenn man weitgehend gereinigte Pankreaslipase einem Tier injiziert, so reichert sie sich besonders in der Leber an, zeigt aber nicht mehr die Eigenschaften der Pankreas- sondern die der Leberlipase (VIRTANEN). Ob für die besonderen Spezifitätsverhältnisse verschiedenartige Begleitstoffe verantwortlich sind oder ob in beiden Fällen die gleiche Wirkungsgruppe an verschiedenen Trägermolekülen sitzt, entzieht sich bisher der Beurtellung.

Von den Lipasen des Verdauungskanals ist weitaus die wichtigste die *Pankreaslipase*. 1 g Pankreas enthält ebensoviel Lipase wie 750—1000 g Magenschleimhaut. Die Pankreaslipase spaltet mit besonderer Leichtigkeit alle Glycerinester, und zwar Triglyceride besser als Diglyceride und diese wieder besser als Monoglyceride. Mit der Länge der Fettsäurekette nimmt die Spaltungsgeschwindigkeit zu, um beim Trilaurin ein Maximum zu erreichen und dann wieder abzunehmen. Besonders leicht wird auch Triolein verseift. Die Geschwindigkeit der Spaltung gemischter Fette hängt somit weitgehend mit ihrem Gehalt an ungesättigten Fettsäuren zusammen. Aus Tabelle 41 geht hervor, daß Fette mit niederem Schmelzpunkt, d. h. mit viel ungesättigten Fettsäuren, rascher gespalten werden als höherschmelzende. Eine Ausnahme machen aus unbekannten Gründen lediglich das Schweinefett und — vielleicht wegen ihres Gehaltes an niederen Fettsäuren — die Butter.

Tabelle 41. Spaltung verschiedener Fette durch Pankreaslipase.

Fett	Schmelzpunkt °	Spaltung in %
Menschenfett. . .	17—18	26,5
Gänsefett	26—34	26,3
Hühnerfett . . .	33—40	22,2
Hammelfett . . .	44—51	16,4
Butter	28—33	16,3
Kalbfett	42—49	13,2
Schweinefett . .	36—46	5,2

Ob die *Magenlipase* in den Magensaft sezerniert wird, ist noch nicht sichergestellt, anscheinend stammt sie aus Zelltrümmern, die im Magen zerfallen und die Lipase dabei freisetzen.

Besonders zu erwähnen ist die *Cholinesterase*, auf die schon früher hingewiesen wurde (s. S. 241). Sie findet sich im Blute und in tierischen Organen weit verbreitet und hat die Aufgabe, das bei nervösen Reizen an den Nervenendigungen freiwerdende physiologisch hochwirksame Acetylcholin zu spalten. Für ihre Wichtigkeit spricht, wie schon erwähnt, die Beobachtung, daß sie in dem Teil des Muskels, in dem sich die motorischen Endplatten, also die Nervenendigungen befinden, in höherer Konzentration vorkommt, als im Rest des Muskels. Sie spaltet außer

dem Acetylcholin auch andere Cholinester. Durch Physostigmin (Eserin) in sehr kleinen Dosen ($5 \cdot 10^{-6}$ mg in 2 ccm Flüssigkeit) wird sie spezifisch gehemmt.

In neuerer Zeit wird auf die Bedeutung des Vorkommens verschiedener *Cholesterinesterasen* für die Resorption und den Transport der Fettsäuren hingewiesen. Allem Anschein nach lassen sich zwei verschiedene Cholesterinesterasen unterscheiden, von denen die eine, die sich im Pankreas und im Pankreassaft findet, vorzugsweise das Cholesterin in seine Fettsäureester überführt, die zweite, die z. B. in der Leber nachgewiesen wurde, die Cholesterinester aufspaltet (s. auch S. 321). Die Pankreascholesterinesterase wird durch gallensaure Salze aktiviert.

β) Phosphatasen.

Die außerordentlich große Bedeutung dieser Gruppe von Enzymen ergibt sich am deutlichsten aus der Schlüsselstellung, die phosphorsäurehaltige Bausteine der verschiedensten Art bei den allerverschiedensten biologischen Vorgängen einnehmen. Phosphatide, Kohlehydratphosphorsäureester und ihre P-haltigen Spalt- und Umwandlungsprodukte sowie Nucleotide spielen bei den Stoffwechselvorgängen im Muskel, für die Knochenbildung, die Milchbildung und bei der alkoholischen Gärung eine unentbehrliche Rolle. Zwar lassen sich nach den Substraten, auf die sich die Wirkung der Phosphatasen jeweils erstreckt, eine große Reihe von phosphatatischen Wirkungen unterscheiden; ob jede von ihnen auf einem besonderen Ferment beruht, ist noch nicht geklärt.

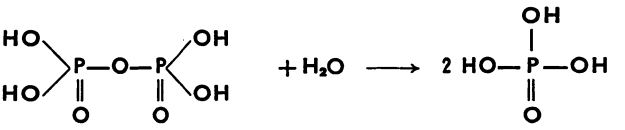
Wenn bei den übrigen Esterasen das gleiche Ferment Synthese und Spaltung eines Esters bewirkt, so wird der synthetische Aufbau phosphorsäurehaltiger Verbindungen häufig besonderen *Phosphatesen* zugeschrieben, trotzdem für einige Phosphorsäureester genau so wie für andere Ester die Einstellung desselben Gleichgewichtes bei Synthese oder Spaltung bewiesen ist. Eigenartigerweise wird aber nach wiederholter Adsorption an Tonerde die Phosphorylierung von Glucose durch Hefe aufgehoben, während die Abspaltung von Phosphorsäure aus phosphorylierter Glucose erhalten bleibt.

Eine Gruppe von Phosphatasen spaltet lediglich Monoester der Phosphorsäure z. B. Glycerinphosphorsäure, Hexosephosphorsäuren und Nucleotide; man bezeichnet sie als *Phosphomonoesterasen*. Man kann vier verschiedene Phosphomonoesterasen unterscheiden, die verschiedene ph-Optima haben (9—10; 6; 4,5—5; 3—4) und auch hinsichtlich ihres Vorkommens differenziert sind. Die alkalische Phosphatase (ph-Optimum 9—10) kommt in Niere, Knochen, Darm, Milchdrüse, Lunge und Blutplasma vor. Sie wird ebenso wie die in den roten Blutkörperchen vorkommende bei ph 6 optimal wirkende durch $Mg^{\cdot\cdot}$ aktiviert. Wahrscheinlich ist sie identisch mit einer „*Nucleotidase*", also einem Ferment, welches aus den Nucleotiden die Phosphorsäure abspaltet und das ebenfalls im ph-Optimum bei ph 9—10 hat. Auch die „saure" Phosphatase mit optimaler Wirkung bei ph 4,5—5 ist wohl mit einer Nucleotidase identisch. Daraus geht hervor, daß sich hinter dem Begriff „Nucleotidase" Phosphatasen verbergen. Auch die Fermente der Polynucleotidspaltung, die „Polynucleotidasen" sind, wie sich aus der Konstitution der Polynucleotide (s. S. 93) ohne weiteres ergibt, Phosphatasen.

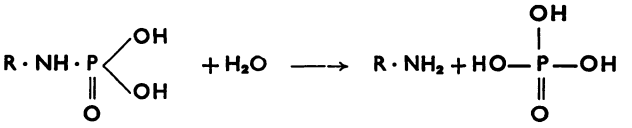
Neben den Phosphomonoesterasen gibt es eine *Phosphodiesterase*, durch die von den zwei Esterbindungen einer doppelt veresterten o-Phos-

phorsäure die eine gesprengt wird. Zu ihren Substraten gehören wahrscheinlich die Phosphatide, jedoch ist über ihre biologische Bedeutung nichts Näheres bekannt.

Eine dritte Gruppe bilden die *Pyrophosphatasen,* welche freie oder gebundene Pyrophosphorsäure zu o-Phosphorsäure spalten:



Eine weitere Phosphatase mit besonderem Wirkungsbereich ist die *Phosphoamidase,* welche Verbindungen des Typus $R \cdot NH \cdot P = O(OH)_2$ nach



in Amin und Phosphorsäure zerlegt. Ihre Substrate sind z. B. Phosphokreatin und Phosphoarginin (s. S. 420).

Die Phosphatasen gehören anscheinend zu den Fermenten von Proteidcharakter. Die Co-Fermentgruppe ist selber phosphorsäurehaltig: Adenylsäure bzw. Adenylpyrophosphorsäure (s. S. 91).

Von den verschiedenen Organen des Tierkörpers haben den größten Phosphatasegehalt (Phosphomonoesterase) die Darmschleimhaut; die Nieren und der Knochen. Auch in einigen Sekreten, so der Galle, dem Pankreas- und Darmsaft sowie in der Milch kommen Phosphatasen vor.

Im Darm sind sie möglicherweise für die Resorption wichtig, da die vorhergehende Phosphorylierung für die *Resorption der Kohlehydrate und der Fette* notwendig sein soll. Die Bedeutung der Phosphorylierung der Zucker bei ihrer Resorption, die aus einer Vermehrung der Kohlehydrat-Phosphorsäureester in der Darmschleimhaut hervorgeht, ist noch nicht geklärt. Für die Wirkung von Phosphatasen bei der Resorption der Fette wird angeführt, daß der Phosphatidgehalt der Lymphe bei der Fettresorption ansteigt und weiterhin, daß die Fettsäuren, die in den Phosphatiden der Darmwand gefunden wurden, weitgehend den mit der Nahrung verfütterten entsprechen. Auch für die Umwandlung des Vitamins B_2, des Lactoflavins, in die *Lactoflavinphosphorsäure* ist offenbar die Phosphatase der Darmwand notwendig (Verzár). Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß diese Anschauungen nicht ohne Widerspruch geblieben sind.

Die Bedeutung der Phosphatasen für die *Knochenbildung* zeigt sich darin, daß Phosphatase im Knorpel in chemisch nachweisbaren Mengen erst dann auftritt, wenn die ersten Zeichen der Verknöcherung histologisch nachweisbar sind, ferner daraus, daß sie in den Verknöcherungszonen viel reichlicher vorkommt als im übrigen Knochen. Man nimmt an, daß die Phosphatase aus Phosphorsäureestern des Blutes Phosphat abspaltet, das sich am Orte der Freisetzung mit ebenfalls im Blut vorhandenem Calcium zu unlöslichem Calciumphosphat umsetzt und ausfällt. Jedoch finden sich in nicht verknöcherndem Gewebe ebenfalls große Mengen von Phosphatase und auch in seiner Verknöcherung gestörter rachitischer Knochen enthält reichlich Phosphatase, so daß bei der Verknöcherung neben der Phosphatasewirkung ein „zweiter Mechanismus" noch unbekannter Natur mitspielen muß (Robison) (s. auch S. 187).

Die Phosphatasen der *Milchdrüse* sind wahrscheinlich notwendig für die Bildung des Caseins der Milch. Dagegen ist nicht sicher erwiesen, ob auch, wie angenommen wurde, die *Phosphatausscheidung durch die Nieren* auf Kosten eines vorhergehenden Zerfalls von Phosphorsäureestern des Blutes zustande kommt. Auf die Bedeutung von Phosphorylierungsreaktionen für den intermediären Stoffwechsel der Kohlehydrate sowie für den Chemismus der Muskelkontraktion soll erst später eingegangen werden (s. S. 337f. und 425f.).

γ) Sulfatasen.

Sulfatasen finden sich in fast allen Organen des menschlichen und tierischen Körpers. Die größte Aktivität weist die Nierensulfatase auf. Als Substrate der Sulfatasen kommen vor allem die *gepaarten Schwefelsäuren* (Phenolschwefelsäure, Indoxylschwefelsäure, s. S. 435) in Betracht, die als Stoffwechselprodukte dauernd im Körper vorkommen, ferner die *Chondroitinschwefelsäure*, die ja ebenfalls zu den Bausteinen des Körpers gehört. Anscheinend sind auf die verschiedenen Substrate auch verschiedene Fermente eingestellt.

2. Carbohydrasen.

In dieser Gruppe hydrolytisch wirkender Fermente wird eine sehr viel größere Spezifität der Fermentwirkung angetroffen als bei den Esterasen. EMIL FISCHERs viel zitierter Ausspruch, daß ein „Ferment zu seinem Substrat passen muß wie ein Schlüssel zu seinem Schloß" gründet sich im wesentlichen auf Untersuchungen über kohlehydratspaltende Fermente. Die in der Natur vorkommenden Disaccharide wie Maltose, Rohrzucker, Milchzucker werden tatsächlich durch besondere Fermente abgebaut und auch für den Abbau der Polysaccharide sind Fermente von spezifischer Wirkung bekannt. Daneben gibt es zahllose natürlich vorkommende oder synthetisch hergestellte Glycoside, die fermentativ spaltbar sind.

Die ursprüngliche Ansicht, daß jedes Substrat für seine Spaltung ein besonderes Ferment verlangt, hat sich aber als zu weitgehend erwiesen; es gibt vielmehr nach WEIDENHAGEN nur eine relativ kleine Zahl von Fermenten der Kohlehydrat- und Glycosidspaltung, deren *absolute Spezifität* sich auf die Konstitution und die Konfiguration des glykosidisch verknüpften Zuckers (s. S. 23) beschränkt, während die Natur des Paarlings dafür gleichgültig ist; er kann selber ein Kohlehydrat sein, braucht aber keine Kohlehydrateigenschaften zu haben (man bezeichnet ihn dann als *Aglykon*). Ein einfaches Beispiel dafür ist die Tatsache, daß α-Methylglycosid und Maltose (α-Glucosido-Glucose) durch das gleiche Ferment abgebaut werden, das man, da es auch andere α-Glucoside spaltet, als *α-Glucosidase* bezeichnet. Die Einwirkung auf die verschiedenen Substrate unterscheidet sich nur durch die Reaktionsgeschwindigkeit. Es ist also die Natur des glykosidischen Paarlings nur von Bedeutung für die *relative Spezifität* des Fermentes. Für die Spaltbarkeit durch ein bestimmtes Ferment, also für die absolute Spezifität, sind drei Merkmale maßgebend: die *Zuckerisomerie*, die *α, β-Isomerie* und die *Ringisomerie*. Unter Zuckerisomerie versteht man die Konstitution an den nicht glycosidischen C-Atomen und die Isomerie zwischen Aldosen und Ketosen. Mit α, β-Isomerie wird die Konfiguration am glycosidischen C-Atom des gleichen Zuckers und mit Ringisomerie die Spannweite der Sauerstoffbrücke bezeichnet (s. das Kapitel Kohlehydrate, S. 4, 11ff.). Auf dieser Grundlage lassen sich die Umsetzungen der zahllosen glykosidischen Zuckerderivate, also der Glykoside selber aber auch der Disaccharide und der Trisaccharide, auf eine begrenzte Zahl von Fermenten zurückführen.

Von ihnen sind wieder nur wenige für die tierische und menschliche Physiologie bedeutungsvoll:

Die α-Glucosidase zerlegt alle α-Glucoside.
Die β-Glucosidase zerlegt alle β-Glucoside.
Die α-Galactosidase zerlegt alle α-Galactoside.
Die β-Galactosidase zerlegt alle β-Galcatoside.

Die β(h)-Fructosidase zerlegt alle β(h)-Fructoside (Fructoside, die die Fructose in der Furanringform enthalten (s. S. 19).

Jedoch wird diese Einteilung noch nicht allen Einzelheiten der Glycosidspaltung gerecht. Die bitteren Mandeln enthalten ein als *Emulsin* bezeichnetes Fermentgemisch, in dem auch eine β-Glucosidase enthalten ist. Sie spaltet aber neben β-Glucosiden und Glycosiden einiger anderer Zucker (s. S. 267) auch β-Galactoside. Die Spaltungsgeschwindigkeiten sind allerdings außerordentlich verschieden. Aus den angeführten Beobachtungen folgt, daß es entgegen den früheren Vorstellungen *keine spezifischen Fermente für die Spaltung von Disacchariden gibt* — die üblichen Bezeichnungen wie Maltase, Saccharase usw. haben nur historische Berechtigung — *sondern nur einfache Glykosidasen, deren Spezifität auf den glykosidisch verknüpften Zuckerrest beschränkt ist.* Es kann sogar ein und dasselbe Disaccharid von mehreren Fermenten abgebaut werden. Rohrzucker ist aus α-d-Glucose und β(h)-d-Fructose durch Vereinigung der glykosidischen Gruppen dieser beiden Zucker entstanden, ist also ein α-Glucosido-β(h)-Fructosid (s. S. 25). Er wird daher sowohl durch Glucosidase wie durch β(h)-Fructosidase gespalten. Die beiden Fermentwirkungen lassen sich durch ihr verschiedenes ph-Optimum voneinander unterscheiden (s. Abb. 56. Die Aktivitäts-ph-Kurve der β-(h)-Fructosidase entspricht der in Abb. 54 wiedergegebenen Kurve des Invertins). (Es darf aber nicht verschwiegen werden, daß diese von WEIDENHAGEN vorgeschlagene Vereinfachung der Typisierung der Carbohydrasen nicht mit allen experimentellen Beobachtungen übereinstimmt.)

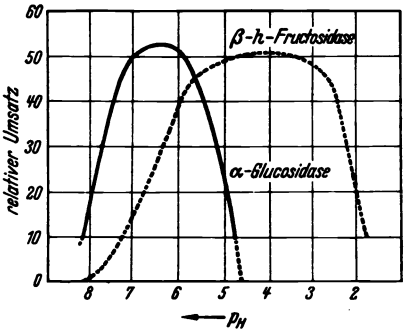


Abb. 56. Spaltung des Rohrzuckers durch α-Glucosidase und β-(h)-Fructosidase. (Nach WEIDENHAGEN.)

Wenn die Existenz besonderer disaccharid- und oligosaccharidspaltender Fermente geleugnet werden muß, so ist die Frage, ob es besondere polysaccharidspaltende Fermente *(Polyasen)* gibt, jedoch zu bejahen. Das aus β-(h)-Fructose aufgebaute Polysaccharid Inulin wird zwar anscheinend durch β-(h)-Fructosidase zu Fructose aufgespalten, aber andere Polysaccharide haben zu ihrem Abbau besondere Polyasen notwendig.

Die chemische Natur der Carbohydrasen ist noch nicht bekannt. Doch bestehen auch sie aus einem Protein und einer wirksamen Gruppe, die wahrscheinlich Kohlehydratstruktur hat.

α) Polyasen.

Die biologisch wichtigsten Polysaccharide sind die Stärke und das Glykogen, die beide aus α-d-Glucose aufgebaut sind. Durch eine im Malz, in der Hefe, im Speichel, im Pankreassaft, aber auch in zahlreichen Organen, so besonders in der Leber und im Muskel vorkommende

Amylase (Diastase)

werden sie über die chemisch nicht genau definierten Zwischenstufen der Dextrine bis zu dem Disaccharid Maltose abgebaut (s. S. 23). Die tierischen und die pflanzlichen Amylasen sind in ihrer Wirkung nicht identisch. Beim Abbau der Stärke durch Malzamylase erhält man überwiegend β-Maltose — d. h. der freie Zucker des Disaccharids hat die β-Konfiguration — während durch Pankreasamylase α-Maltose entsteht (R. KUHN).

Die aus diesem Befund gezogene Folgerung, daß in der Stärke α- und β-Bindungen miteinander abwechseln, ist jedoch aus verschiedenen Gründen sehr unwahrscheinlich. An der Existenz einer α- und einer β-Amylase ist aber nicht zu zweifeln, da sich durch Erwärmen bzw. Aufbewahren bei schwach saurer Reaktion, ja sogar durch adsorptive Trennung, aus der Malzamylase zwei verschiedene Amylasen gewinnen lassen, von denen die eine — *Saccharogenamylase* (β-Amylase) — die Stärke vorwiegend verzuckert, die andere — *Dextrinogenamylase* (α-Amylase) — überwiegend Dextrine bildet (OHLSSON). Die Dextrinogenamylase aus Malz ist von α-Amylasen anderer Herkunft in ihrer Wirkung verschieden. Sie bildet beim Abbau der Stärke zunächst Dextrine und verzuckert diese dann langsam zu Maltose und zu Glucose, daneben entstehen niedermolekulare Dextrine, sog. „Grenzdextrine".

Bei anderen α-Amylasen bestehen die Reaktionsprodukte zu etwa $^2/_3$ aus Hexaosen (Dextrine aus 6 Glucoseresten) und zu etwa $^1/_3$ aus höheren Dextrinen, und zwar im wesentlichen aus solchen mit 25 Glucoseresten. Die Erklärung für dieses Ergebnis liefern neuere Untersuchungen über die Struktur des Amylopektins, nach denen die Hauptvalenzkette des Amylopektins schraubenförmig gewunden ist. Die Schraubenwindungen bestehen jeweils aus 6 Glucoseeinheiten. An die Hauptvalenzkette sind noch Seitenketten angefügt, die aus 20 Glucoseresten bestehen.

Im Gegensatz zur Stärke wird das Glykogen nur von α-Amylase angegriffen, es bildet sich also nur α-Maltose.

Pankreas- und Malzamylase unterscheiden sich auch durch ihr Verhalten gegenüber Neutralsalzen. Wie S. 254 ausgeführt wurde, muß die Pankreasamylase und auch die Speichelamylase durch Salze aktiviert werden, da sie sonst unwirksam sind; Malzamylase ist dagegen durch Neutralsalze nicht beeinflußbar. Die Unterschiede in den ph-Optima verschiedener Amylasen sind in Tabelle 38, S. 253, angeführt.

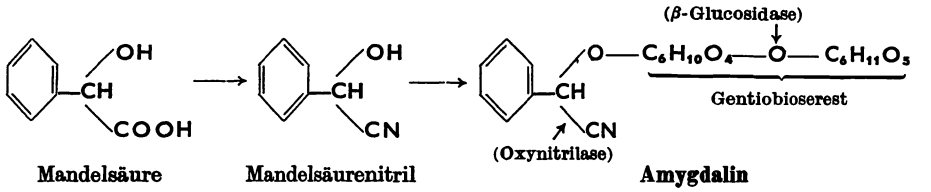
Unter normalen Bedingungen, d. h. wenn nicht wie bei der Polysaccharidverdauung im Tierkörper die entstehenden Spaltprodukte, besonders die Maltose durch weiteren Abbau beseitigt werden, kommt die Amylasewirkung zum Stillstand, wenn etwa 75 % der Stärke in Maltose umgewandelt sind. Die Frage, ob eine vollständige Aufspaltung des verbleibenden „Restkörpers" durch Zusatz eines aus der Hefe extrahierbaren „Komplementes" erreicht werden kann (PRINGSHEIM), ist nicht geklärt.

Die übrigen Polyasen sind auf den Abbau pflanzlicher Polysaccharide eingestellt und für die menschliche Physiologie bedeutungslos.

β) Hexosidasen.

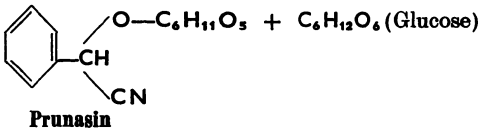
α-Glucosidase. Die physiologisch wichtigste Wirkung dieses Fermentes ist die Spaltung der Maltose in zwei Moleküle Glucose. Wegen dieser speziellen Wirkung wird sie als *Maltase* bezeichnet. Sie spaltet aber auch, wie bereits oben erwähnt, Rohrzucker und andere α-Glucoside. Das Ferment kommt im Pflanzenreich (Hefe) und im Tierreich weit verbreitet vor, meist in Begleitung der Amylase. Für die Verdauungsprozesse ist wichtig ihre hohe Konzentration im Pankreassaft, aber auch Speichel und Darmsaft enthalten kleine Mengen von Maltase. Das ph-Optimum des Hefe- und des Pankreasfermentes liegt zwischen 6,75 und 7,25.

β-Glucosidase. Sie ist ein Teilferment des *Emulsins* aus bitteren Mandeln. Das Substrat des Emulsins ist das *Amygdalin*, das aus Mandelsäurenitril und dem Disaccharid „Gentiobiose (s. S. 54) besteht:



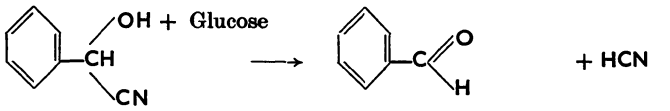
Mandelsäure Mandelsäurenitril **Amygdalin**

Durch die β-Glucosidase wird unter Aufnahme von ein Mol Wasser Amygdalin zunächst in je ein Mol Glucose und Mandelsäurenitrilglucosid *(Prunasin)* gespalten:



Prunasin

Dann spaltet das gleiche Ferment das Prunasin in ein zweites Molekül Glucose und in Mandelsäurenitril



Mandelsäurenitril **Benzaldehyd** **Blausäure**

und schließlich wird durch ein weiteres Ferment, die *Oxynitrilase*, Mandelsäurenitril in Benzaldehyd und in Blausäure zerlegt. Diese Spaltung ist nicht hydrolytisch, die Oxynitrilase ist also keine Hydrolase. Die erste und die dritte Stufe dieser Reaktionsfolge sind reversibel, und zwar entsteht dabei aus Benzaldehyd und Blausäure überwiegend das d-Mandelsäurenitril (s. S. 251).

Außer den genannten Fermenten enthält das Emulsin ferner noch spezifische Fermente für die Spaltung von α-d-Mannosiden, α-d-Galactosiden und β-d-Arabinosiden.

Wie schon oben erwähnt, spaltet die β-Glucosidase auch β-d-Galaktoside, daneben aber auch noch β-d-Xyloside und α-l-Arabinoside. Daraus geht klar hervor, daß die Zuckerspezifität der β-Glucosidase keine absolute ist, sondern daß eine ganze Reihe von Änderungen am Zuckeranteil nur eine Änderung der relativen Spezifität bewirken. Immerhin weisen β-Glucosidasen verschiedener Herkunft gegenüber den gleichen Substraten oft verschiedene Wirksamkeiten auf, und es ist nicht geklärt, ob der Rahmen durch die Annahme einer einzigen β-Glucosidase für die Spaltung so verschiedener Substrate nicht zu eng gezogen ist. Möglicherweise werden aber die verschiedenen Aktivitäten durch Verschiedenheit der Begleitstoffe oder Trägersubstanzen bedingt.

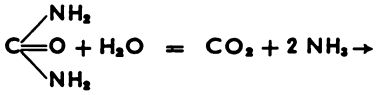
β-Galactosidase. Das β-galactosidspaltende Ferment wird auch als *Lactase* bezeichnet. Es findet sich im Darmsaft und zerlegt Milchzucker in Galactose und Glucose. Sein ph-Optimum liegt bei 5,0. Ob es mit der β-Glucosidase des Emulsins identisch ist, wie man aus der Spaltbarkeit der β-Galactoside durch Emulsin schließen könnte, ist noch nicht geklärt. Eigenartigerweise findet man die Lactase nur dann im Darmsaft, wenn mit der Nahrung Milchzucker (z. B. Milch) zugeführt wird. Dies ist ein Beispiel für die sog. „adaptive Fermentbildung": die betreffenden Organe haben die Fähigkeit, bestimmte Fermente zu bilden, sie betätigen sie aber nur, wenn die Notwendigkeit dazu besteht.

β-(h)-Fructosidase. Wie schon oben angeführt wurde, kann der Rohrzucker wahrscheinlich sowohl durch α-Glucosidase als auch durch β-(h)-Fructosidase gespalten werden. Die als Ferment der Rohrzuckerspaltung in der Hefe vorkommende *„Saccharase" (Invertase, Invertin)* ist wohl nicht mit der des Darmsaftes identisch. Wahrscheinlich ist die Rohrzuckerspaltung durch Darmsaft nicht durch Fructosidase, sondern durch Glucosidase bedingt; der Darmsaft enthält also keine eigentliche „Saccharase". Dagegen ist die Saccharase der Hefe und sind ebenso die anderen Saccharasen pflanzlicher Herkunft β-(h)-Fructosidase. Im Pferdeserum ist auch die β-(h)-Fructosidase aufgefunden worden; es ist anzunehmen, daß ihr Auftreten alimentär bedingt ist.

3. Amidasen.

α) Urease.

Sie ist das Ferment der Harnstoffspaltung und zerlegt nach



$$C(=O)(NH_2)_2 + H_2O = CO_2 + 2\,NH_3 \rightarrow (NH_4)_2 \cdot CO_3$$

Harnstoff in Kohlendioxyd und Ammoniak, die sich unter Wasseraufnahme zu Ammoniumcarbonat vereinigen. Die Urease ist in Leguminosensamen (Sojabohne), niederen Pilzen und in Bakterien weit verbreitet. Sie wurde aber auch in der Magenschleimhaut und in tierischen Organen in geringer Menge aufgefunden. Sie hat jedoch für den tierischen Stoffwechsel kaum Bedeutung, da der Harnstoff als Stoffwechselendprodukt ausgeschieden wird, sein Abbau also keineswegs im biologischen Interesse liegt. Urease kann zwar aus Kohlendioxyd und Ammoniak auch Harnstoff bilden, aber im Tierkörper vollzieht sich die Harnstoffbildung auf einem ganz anderen Wege (s. S. 367). Für die Pflanze ist die Urease wahrscheinlich ein Stoffwechselferment. Sie bildet beim Eiweißabbau Harnstoff, kann ihn aber nicht ausscheiden. Durch die Wirkung der Urease wird daher das im Harnstoff gebundene Ammoniak dem pflanzlichen Organismus wieder zur Verfügung gestellt.

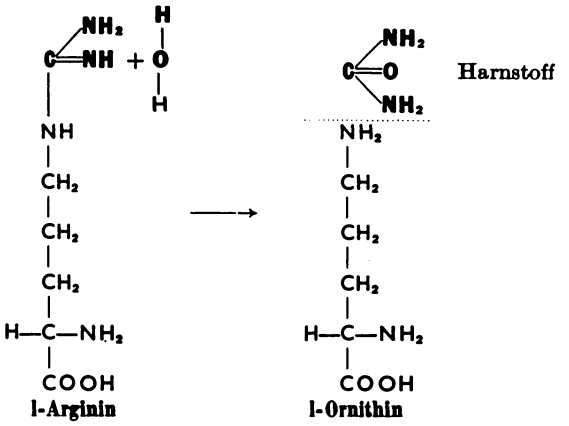
Die Urease gehört zu den Fermenten, die als krystallisierte Eiweißkörper gewonnen wurden. Sie hat ein Molekulargewicht von 483000. Für die Aktivität des Fermentes ist die Anwesenheit von —SH-Gruppen im Molekül notwendig. Sein ph-Optimum liegt bei 7,3—7,5. Von großer praktischer Bedeutung ist die Anwendung zur Bestimmung des Harnstoffs.

β) Arginase.

Sie findet sich im Tierkörper in großen Mengen in der Leber (Kossel und Dakin), außerdem in der Niere und in einigen anderen Organen. Ihre Wirkung ist streng spezifisch auf die Aminosäure Arginin gerichtet, die unter Aufnahme von Wasser in Ornithin und Harnstoff gespalten wird. Das Optimum der Wirkung liegt bei ph 9,3—9,5. Nach Edlbacher besteht die Arginase wahrscheinlich aus einem Trägerprotein von Albuminnatur und einer Wirkgruppe, die Mangan enthält.

Die Arginase ist ein außerordentlich wichtiges Stoffwechselferment, da sich wie S. 367 beschrieben wird, die Harnstoffbildung im Tierkörper unter ihrer Mitwirkung vollzieht. Wahrscheinlich kommt ihr bei den Wachstumsvorgängen eine bedeutungsvolle Rolle zu, da die Proteine der Zellkerne, die Protamine und Histone, besonders argininreich sind.

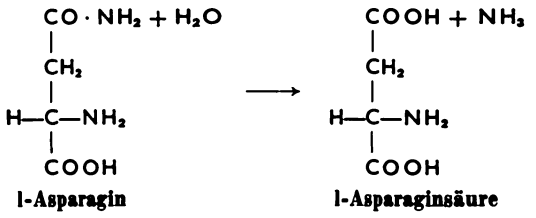
EDLBACHER fand auch in wachsendem Gewebe Arginase in höheren Konzentrationen (s. S. 377).



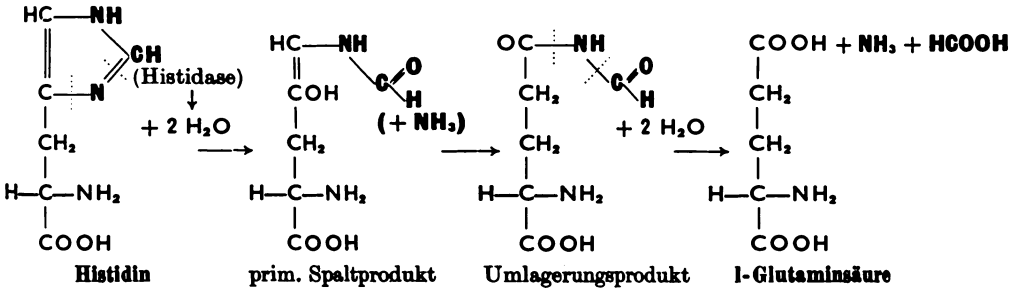
γ) Asparaginase und Histidase.

Dies sind zwei weitere auf die Desamidierung bestimmter Aminosäuren spezifisch eingestellte Fermente.

Asparaginase kommt in Pflanzen, Hefen und Bakterien, aber auch im tierischen Organismus vor und wandelt Asparagin unter Ammoniakabspaltung in Asparaginsäure um:

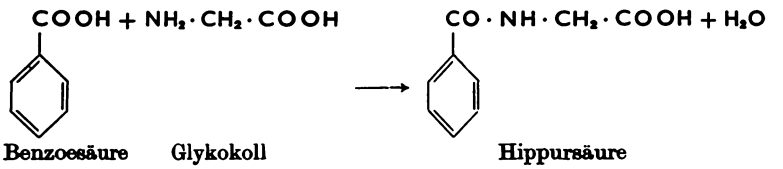


Histidase findet sich in der Leber der Wirbeltiere. Ihre Wirkung besteht in der Öffnung des Imidazolringes im Histidin unter Abspaltung eines N-Atoms als Ammoniak. Das zurückbleibende Spaltprodukt ist wenig beständig und zerfällt nach vorheriger Umlagerung spontan in Glutaminsäure, Ammoniak und Ameisensäure (EDLBACHER).



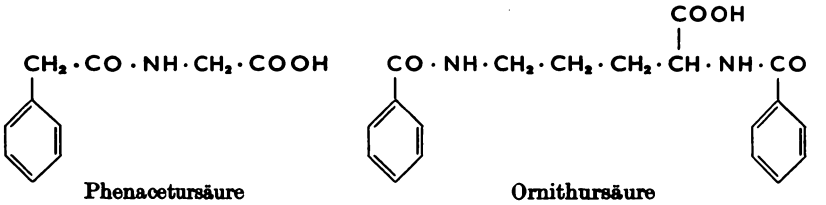
δ) Hippurase (*Histocym*).

Dies Ferment kommt vor allem in der Niere vor. Es katalysiert die Bildung von Hippursäure aus Benzoesäure und Glykokoll und einige weitere Reaktionen ähnlicher Art:



Benzoesäure Glykokoll Hippursäure

In ganz entsprechender Weise entsteht aus Phenylessigsäure und Glykokoll die *Phenacetursäure*. Im Vogelorganismus vereinigt sich Ornithin mit zwei Molekülen Benzoesäure zur *Ornithursäure*.



Phenacetursäure Ornithursäure

Das Histozym zerlegt jedoch auch Hippursäure und ihr nahe verwandte Verbindungen; es spaltet weiterhin Verbindungen von Aminosäuren und Peptiden mit anderen Säuren. Fermente ähnlicher Wirkung, die *Acylasen*, finden sich in den meisten tierischen Organen. Über ihre Spezifität ist noch nicht viel bekannt.

ε) Purindesaminasen.

Die in den Nucleinstoffen enthaltenen Purine werden bei ihrem Abbau im Stoffwechsel zum größten Teil oxydativ in Harnsäure umgewandelt und in dieser Form ausgeschieden (s. S. 378f.). Da die im Körper primär vorkommenden Purinnucleotide und -nucleoside Adenin- und Guaninverbindungen sind, muß ihrer Oxydation die Desaminierung vorhergehen. Die für die Desaminierung verantwortlichen Fermente werden als Purindesamidasen bezeichnet. Sie wandeln also die Derivate des Adenins in solche des Hypoxanthins, die des Guanins in solche des Xanthins um (s. die Formeln S. 89). Die freien Basen Adenin und Guanin kommen im Körper höchstens in ganz geringen Mengen vor, und freies Adenin kann im Organismus im Gegensatz zum freien Guanin überhaupt nicht desaminiert werden. Die Desaminierung der Purinderivate erfolgt vielmehr überwiegend — die der Adeninderivate überhaupt ausschließlich — auf der Nucleosid- oder Nucleotidstufe, also vor der Abspaltung der Phosphorsäure bzw. der Pentose. Bei der Desaminierung der Adeninderivate sind zu unterscheiden eine *Adenosindesaminase* und eine *Adenylsäuredesaminase* (Schmidt) (s. S. 380). Die erstere wandelt Adenosin in das entsprechende Oxyderivat Hypoxanthin um, die zweite die Muskeladenylsäure in Inosinsäure, während die Hefeadenylsäure nicht angegriffen wird. Die beiden Fermente sind also in ihrer Wirkung streng spezifisch. Auch für die Spaltung der Guaninderivate sind zwei Fermente bekannt, von denen die *Guanase* Guanin und vielleicht auch das Nucleosid Guanosin, die *Guanylsäuredesaminase* nur Guanylsäure desaminiert (Schmidt).

4. Proteasen.

Als Proteasen bezeichnet man alle Fermente, die an der Aufspaltung der Eiweißkörper bis zur Aminosäurestufe beteiligt sind. Ihre Wirkung ist vollkommen einheitlich, sie spalten die Peptidbindung unter Freisetzung je einer —COOH- und einer $-NH_2$-Gruppe:

$$H_2N \cdot R \cdot \mathbf{CO \cdot NH} \cdot R_1 \cdot COOH + \mathbf{H_2O} \xrightarrow{\text{Protease}} H_2N \cdot R \cdot \mathbf{COOH} + \mathbf{NH_2} \cdot R_1 \cdot COOH$$

Das Verhältnis der entstehenden Carboxyl- und Aminogruppen sollte also stets gleich 1 sein. Es wird auch experimentell immer in dieser Größenordnung gefunden (s. Tabelle 46 S. 274). Daß gelegentlich die Zahl der bestimmbaren sauren Gruppen die der alkalischen übersteigt, erklärt sich vielleicht daraus, daß im Eiweißmolekül außer den gewöhnlichen Peptidbindungen auch Bindungen zwischen einer Carboxylgruppe und der Iminogruppe des Prolinringes vorkommen. Bei Aufspaltung dieser Bindungen wird nur die Carboxylgruppe frei, die Iminogruppe des Prolins entzieht sich der Bestimmung der basischen Gruppen.

Der Abbau der Eiweißkörper ist eine der wichtigsten Verdauungsleistungen des tierischen und des menschlichen Organismus. Er wird bewirkt durch Fermente, die im Magen-, Pankreas- und Darmsaft enthalten sind und als *Pepsin*, *Trypsin* und *Erepsin* bezeichnet werden. Die fermentchemische Analyse hat gelehrt, daß die beiden letztgenannten Fermente, wahrscheinlich aber auch das Pepsin, nicht einheitlich sind sondern Fermentgemische darstellen, aus denen sich eine Reihe von verschiedenen Fermenten mit ganz charakteristischer Wirkung abtrennen läßt. Die prinzipielle Wirkung aller dieser Fermente ist, wie schon gesagt, völlig identisch, nämlich Aufspaltung der Peptidbindung; die Unterschiede betreffen die Wirkungsbedingungen, die Größe und in gewissem Umfange auch die Konstitution der verschiedenen Substrate sowie die Art der Verankerung des Fermentes an sein Substrat, also die Natur der Enzym-Substrat-Zwischenverbindung.

Von den *Wirkungsbedingungen* sollen nur die verschiedenen ph-Optima sowie die Aktivierung durch verschiedene natürlich vorkommende oder künstlich zugefügte Aktivatoren erwähnt werden. Die Abhängigkeit von der *Art des Substrates* geht daraus hervor, daß manche Proteasen *nur* hochmolekulare Eiweißkörper spalten, man bezeichnet sie als *Proteinasen*, während andere Proteasen, die *Peptidasen*, nur auf Peptide einwirken. Bei ihnen ist wieder zu unterscheiden zwischen den *Polypeptidasen* und den *Dipeptidasen*, je nachdem, ob ihr Substrat ein Poly- oder ein Dipeptid ist. Besondere Fermente sind weiterhin erforderlich für die Spaltung von Protaminen, die *Protaminasen*, und für die prolinhaltigen Peptide, die *Prolinase* und die *Iminopeptidase*. Schließlich ist noch zu berücksichtigen, daß es zwei verschiedene Arten von Polypeptidasen gibt, von denen die eine nur dann wirkt, wenn das Polypeptid eine freie Carboxylgruppe hat, die

Tabelle 42. Haupttypen der Proteasen.

Proteinasen	Peptidasen
Pepsin (ph-Optimum etwa 2)	Dipeptidase
Papain (ph-Optimum etwa 4—7)	Aminopolypeptidase
Kathepsin (ph-Optimum etwa 4—7)	Carboxypolypeptidase
Trypsin (ph-Optimum etwa 8)	Protaminase
	Prolinase
	Iminopeptidase

andere nur dann, wenn eine freie Aminogruppe vorhanden ist. Sie werden sinngemäß als *Carboxy-polypeptidasen* und als *Amino-polypeptidasen* bezeichnet. In der Tabelle 42 sind diese Haupttypen der Proteasen kurz zusammengestellt.

Das *Papain* ist ein pflanzliches Ferment; es ähnelt in seinen Eigenschaften dem *Kathepsin*, das in allen tierischen Organen und anscheinend auch im Magensaft vorkommt. Das Kathepsin ist nicht einheitlich, sondern enthält eine Carboxypolypeptidase mit einem ähnlichen ph-Optimum wie das Kathepsin selber. Das Kathepsin ist wahrscheinlich das Ferment des Eiweißumsatzes in den Zellen; auch die Autolyse, die Selbstverdauung der Organe nach dem Tode, beruht auf seiner Wirkung.

Die katheptischen Fermente werden durch Blausäure, Schwefelwasserstoff, Cystein und reduziertes Glutathion aktiviert. Die Erklärung dafür ist wahrscheinlich folgende: Zur Wirksamkeit der katheptischen Fermente ist die Anwesenheit freier SH-Gruppen notwendig, ihre Umwandlung in -SS-Gruppen nach

$$2\,\text{Ferment-SH} \xrightarrow{-2H} \text{Ferment-S—S-Ferment}$$

macht diese Enzyme unwirksam. Setzt man zu einem in dieser Weise inaktivierten Papain die oben erwähnten Stoffe, die SH-Gruppen enthalten, hinzu, so wird das Ferment nach

$$\text{Ferment-S—S-Ferment} + 2\text{RSH} \xrightarrow{-2H} 2\,\text{Ferment-SH} + \text{RS—SR}$$

aktiviert (BERSIN).

Das *Trypsin* ist ein Gemisch von zahlreichen Fermenten, die zum Teil zur vollen Entfaltung ihrer Wirksamkeit der Aktivierung durch die im Darmsaft enthaltene *Enterokinase* bedürfen. Das gilt vor allem für seine eiweißspaltende Komponente, die ohne Aktivierung überhaupt unwirksam ist. Man bezeichnet die Pankreasproteinase daher als *Trypsinkinase*. Auch das *Erepsin* ist ein Gemisch verschiedener Fermente; selbst die einheitliche Natur des *Pepsins* wird neuerdings angezweifelt.

Tabelle 43. Aktivierung und Hemmung der Proteasen.

Ferment	aktiviert durch	gehemmt durch
Pepsin	—	—
Papain, Kathepsin, katheptische Carboxypolypeptidase	HCN, H_2S, Glutathion	—
Trypsin, tryptische Carboxypolypeptidase	Enterokinase	HCN, H_2S, Glutathion
Aminopolypeptidase, Dipeptidase	—	HCN, H_2S

Die oben angedeuteten Aktivierungen sind für die einzelnen Proteasen sehr charakteristisch. Genau so spezifisch sind die Hemmungen, die die Aktivatoren des einen Fermentes auf ein anderes ausüben (s. Tabelle 43).

Die Wirkung der Aktivierung besteht entweder darin, daß sie die Wirkung eines Fermentes überhaupt erst ermöglicht (z. B. Trypsin) oder seinen Spezifitätsbereich erweitert (z. B. katheptische Fermente, s. auch Tabelle 47 S. 277).

Bei der Aktivierung des Trypsins handelt es sich um eine katalytische Wirkung der Enterokinase auf die unwirksame Vorstufe Trypsinogen (s. S. 277). Papain und Kathepsin sind immer von einem Aktivator begleitet (*Phytokinase* bzw. *Zookinase*), die Zookinase ist nach WALDSCHMIDT-

Tabelle 44. Proteolytische Systeme.

Ferment	Tierischer Verdauungskanal	Tierische Organe und Gewebe	Leukocyten	Hefezelle
Proteinasen				
Pepsintyp	Magensaft	—	—	—
Kathepsintyp	—	+	+	+
Trypsintyp	Pankreassaft	+	+	—
Peptidasen				
Protaminase	Pankreassaft	—	—	—
katheptische Carboxypolypeptidase	—	+	+	—
tryptische Carboxypolypeptidase	Pankreassaft	+	+	—
Aminopolypeptidase	Darm- und Pankreassaft	+	+	+
Dipeptidase	„ „ „	+	+	+
Prolinase	„ „ „	+	—	—

Leitz Glutathion, die Phytokinase nach Grassmann ein überwiegend aus Glutaminsäure und Cystein bestehendes Peptid, das vielleicht noch geringe Mengen Glykokoll enthält. Da Glutathion nach dem oben Gesagten nur in der Sulfhydrylform (SH-) wirksam ist und ihm wegen des Wechsels zwischen reduzierter und oxydierter Form eine Beteiligung an den Atmungsvorgängen in der Zelle zugeschrieben wird (s. S. 294), liegt es nahe, eine Verknüpfung zwischen dem Eiweißabbau und der Atmung der Zelle anzunehmen. In der gut atmenden Zelle, in der das Glutathion in der R·S — S·R-Form enthalten ist, findet nur eine sehr geringe Proteolyse statt; geht bei sinkender Sauerstoffversorgung das Glutathion mehr und mehr in die reduzierte Form über, so kommt die Proteolyse in Gang. Die Zelle, die ihren Energiebedarf nicht mehr durch oxydative Prozesse decken kann, geht zur Energielieferung durch hydrolytische Vorgänge über.

Tabelle 45. Spezifität der Proteasen.

Ferment	Substrate				
	Keratin	genuine Proteine	Protamine	Polypeptide	Dipeptide
Pepsin	—	+	—	—	—
Trypsinkinase	—	+	+	—	—
Papain, aktiviert	—	+	+	—	—
Protaminasen	—	—	+	—	—
Carboxypolypeptidase	—	—	—	+	—
Aminopolypeptidase	—	—	—	+	—
Dipeptidasen	—	—	—	—	+

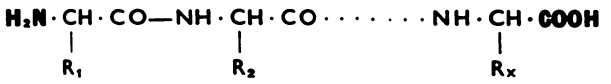
Im Verdauungskanal, in Geweben und Organen, aber auch in einzelnen Zellarten wie Leukozyten oder Hefezellen kommt immer ein ganzes proteolytisches System vor, dessen Zusammensetzung aus Tabelle 44 ersichtlich ist.

Die Spezifitätsverhältnisse der einzelnen Proteasen gibt die Tabelle 45 in groben Zügen wieder. Man beachte, daß die Gerüsteiweiße (Keratine) überhaupt nicht fermentativ spaltbar sind.

Die Wirkung der verschiedenen Proteinasen auf die gleichen Eiweißkörper ist nicht die gleiche. So entstehen durch Pepsin aus Eiweiß fast nur Peptide (s. S. 275), durch Trypsinkinase daneben größere Mengen von freien Aminosäuren. Läßt man nacheinander verschiedene Proteasen auf den gleichen Eiweißkörper einwirken, so ist unabhängig von der Aufeinanderfolge der Fermentwirkungen die Gesamtspaltung die

gleiche, aber die auf das einzelne Ferment entfallende Wirkung gelegentlich von der Reihenfolge der Einwirkung abhängig. Tabelle 46 zeigt dies für die Kombination von Pepsin, Trypsin und Erepsin. Die Gesamtspaltung beträgt in allen Fällen etwa 95%. Davon entfallen auf das Pepsin 10%, in den beiden ersten Versuchen auf Trypsin und Trypsinkinase etwa 50%, und auf Erepsin etwa 35%; im letzten Versuch auf Erepsin aber 55%, dafür ist die Trypsinwirkung entsprechend geringer, sie wird vom Erepsin übernommen. (In diesen älteren Versuchen war das „Trypsin" noch nicht völlig von anderen Pankreasfermenten gereinigt. Reines inaktives Trypsin ist ganz unwirksam, s. S. 276.) Nach Abschluß der ersten Erepsinwirkung ist die Trypsinkinase noch wirksam und durch ihre Wirkung entsteht neues Substrat für eine zweite Erepsinwirkung. Deshalb muß man schließen, daß jedes der einzelnen Fermente andere Peptidbindungen spaltet.

Bei der Vereinigung von Aminosäuren zu einem Peptid bleibt an dem einen Ende eine freie Amino-, am anderen eine freie Carboxylgruppe, z. B.:



Versuche an Polypeptiden, bei denen künstlich an die endständigen Carboxyl- oder Aminogruppen irgendwelche anderen Reste angelagert wurden, haben ergeben, daß sie nur dann gespalten werden, wenn die eine dieser Gruppen frei geblieben ist. Substituiert man die Aminogruppe durch einen Säurerest, so wird das Polypeptid nur noch durch die Carboxypolypeptidase gespalten, anderseits ist nach Besetzung (Veresterung, Amidbildung) oder nach Abspaltung der Säuregruppe nur noch Aminopolypeptidase wirksam. Wird die endständige Aminogruppe durch Prolin ersetzt, so ist das Peptid nur noch durch Prolinase spaltbar. Die Aminopolypeptidase spaltet die am Aminoende der Kette stehende Aminosäure ab, die Carboxypolypeptidase die am Carboxylende befindliche; die Prolinase setzt das Prolin in Freiheit. Es bietet die fermentchemische Untersuchung also die wertvolle Möglichkeit, die Reihenfolge von Aminosäuren in einer Peptidkette zu bestimmen.

Tabelle 46. Eiweißspaltung durch verschiedene Proteasen (nach Waldschmidt-Leitz).

Ferment	Zuwachs an –COOH in ccm n/10-Lösung	Zuwachs an $-NH_2$ in ccm n/10-Lösung	Leistung %
Pepsin	0,75	0,76	10
Trypsinkinase	3,45	3,50	49
Darmerepsin	2,47	2,34	35
	6,67	6,60	94
Pepsin	0,75	0,76	10
Trypsin	0,76	0,75	10
Trypsinkinase	2,75	2,75	39
Darmerepsin	2,47	2,37	35
	6,73	6,63	94
Pepsin	0,70	0,73	10
Darmerepsin	1,42	1,65	20
Trypsinkinase	2,12	2,07	30
Darmerepsin	2,45	2,57	35
	6,69	7,02	95

Nähere Untersuchungen haben ferner ergeben, daß die Fermente für die Spaltung der Peptidbindung außer der Amino- oder der Carboxylgruppe noch eine zweite Haftstelle am Substratmolekül nötig haben. Dipeptide werden nur gespalten, wenn sowohl die Carboxyl- wie die Aminogruppe frei sind. Bei der Spaltung der Polypeptide lagert sich das Ferment wahrscheinlich außer an die für seine Wirkung charakteristische Gruppe an den Stickstoff der zu spaltenden Peptidbindung selber an.

α) Pepsin.

Das Pepsin ist das eiweißspaltende Ferment des Magensaftes. Sein Optimum liegt zwischen ph 1,5 und 2 und ist vom isoelektrischen Punkt des zu verdauenden Eiweißes abhängig. Es scheint bei der Reaktion zu liegen, bei der das betreffende Protein maximal als Kation ionisiert ist. Die stark saure Reaktion wird durch die ebenfalls von den Magendrüsen produzierte Salzsäure hergestellt (s. S. 306). Die Wirkung des Pepsins ist keine sehr weitgehende (s. Tabelle 46), nur etwa $^1/_{10}$ der Peptidbindungen werden gelöst. Die entstehenden, wasserlöslichen Spaltstücke sind die noch recht hoch molekularen Peptone (s. S. 70). Das Pepsin wurde bereits 1836 von SCHWANN entdeckt und ist damit eines der am längsten bekannten Fermente. Vor einigen Jahren ist es als krystallisierter Eiweißkörper erhalten worden (s. S. 247). Das Molekulargewicht beträgt etwa 34000. Dieses Protein enthält nur sehr wenig basische Aminosäuren, sein I.P. liegt darum auch mit einem ph von 2,85 weit im sauren Gebiet. Die krystallisierten Präparate sind zwar noch wirksam, wenn in 1 ccm Reaktionsgemisch nur ein Millionstel Gramm Eiweißstickstoff enthalten ist, aber es sind noch wirksamere amorphe Präparate erhalten worden (s. S. 247). Dies ist verständlich, weil das krystallisierte Pepsin noch wechselnde Mengen von Nicht-Eiweiß-Stickstoff enthält.

Man hat früher angenommen, daß das Pepsin in der inaktiven Vorstufe *Pepsinogen* in der Magenschleimhaut vorkommt. Später als man die mannigfachen Voraussetzungen für die Aktivität von Fermenten kennenlernte, wurde das Vorkommen von „Zymogenen" überhaupt geleugnet. Es ist aber gelungen, aus der Magenschleimhaut mit Calciumcarbonat ein *Propepsin* zu extrahieren (EGE) und zu isolieren, das sich vom Pepsin, das in alkalischer Lösung irreversibel geschädigt wird, durch seine Alkalistabilität unterscheidet. Die Aktivierung des Propepsins, die irreversibel ist, erfolgt durch saure Reaktion, bei ph 5 ziemlich langsam, bei ph 1 dagegen sofort. Es geht dabei in Pepsin über, da es in der gleichen Form krystallisiert wie das aus aktivem, amorphem Pepsin erhaltene krystallisierte Ferment. Auch durch Behandlung mit Pepsin kann das Pepsinogen in Pepsin umgewandelt werden (NORTHROP).

Wie schon oben angedeutet, besteht die Wirkung des Pepsins im wesentlichen in der Zerlegung des Eiweißmoleküls in hochmolekulare Peptide (Peptone). Daneben wurde aber auch das Auftreten von freiem Tyrosin gefunden. Durch Versuche an synthetisch gewonnenen niedermolekularen Peptiden konnten FRUTON und BERGMANN zeigen, daß die Wirkung des Pepsins nicht auf zentrale Peptidbindungen beschränkt ist, sondern daß auch endständige Bindungen zerlegt werden können. Besonders gut spaltbar sind Peptide, die Glutaminsäure und Tyrosin enthalten. Das Optimum für diese Spaltungen liegt bei ph 4.

β) Labferment *(Chymosin)*.

Außer seiner eiweißverdauenden Wirkung, durch die wasserunlösliche Eiweißkörper in lösliche hochmolekulare Spaltprodukte zerlegt werden, hat Magensaft auch eine Labwirkung; er bringt den typischen Eiweißkörper der Milch, das Casein, zur Gerinnung. Der Mechanismus dieser Umwandlung ist ebenso strittig wie die Existenz eines besonderen Labfermentes neben dem Pepsin lange zweifelhaft gewesen ist (s. S. 310). Bisher ist auch nur für den 4. Magen des Kalbes das Vorkommen eines vom Pepsin verschiedenen Chymosins erwiesen (KLEINER und TAUBER). Im Magen anderer Tiere und des Menschen ist sein Vorkommen nicht einmal wahrscheinlich. Auch die übrigen Proteinasen wie Pepsin (auch das krystallisierte), Papain und Trypsin haben eine Labwirkung. Die Labgerinnung der Milch hat ein ph-Optimum bei 6—7.

γ) Kathepsin.

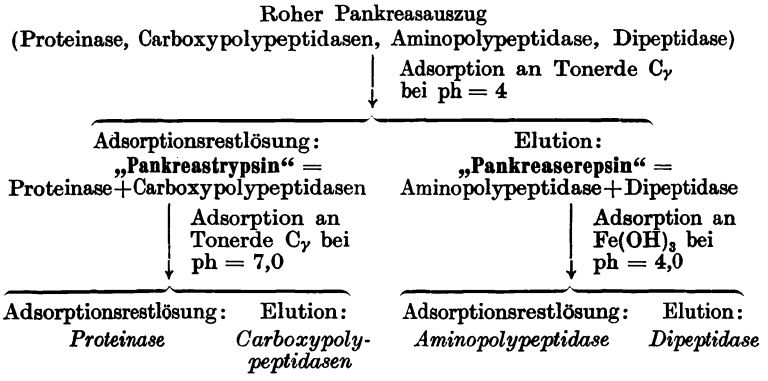
Die katheptischen Proteinasen (WILLSTÄTTER): Kathepsin, Papain und andere pflanzliche Proteinasen, sind zelleigene Fermente, also *Gewebsproteasen*. Allerdings wurde neuerdings auch das Vorkommen von Kathepsin im Magensaft wahrscheinlich gemacht. Das Kathepsin hat ein ph-Optimum bei 4—5 und wirkt nur auf Eiweißkörper im isoelektrischen Zustand. Seine Aktivierung durch Glutathion und andere Stoffe ist bereits erwähnt worden (s. Tab. 43). Eine Aktivierung ist auch durch Ascorbinsäure (Vitamin C) möglich, dazu ist aber die Mitbeteiligung von Eisen erforderlich.

Mit dem Kathepsin kommt gewöhnlich vergesellschaftet vor eine Carboxypolypeptidase, die die gleichen Aktivierungsbedingungen und das gleiche ph-Optimum hat wie das Kathepsin selbst.

δ) Proteasen des Pankreas und des Darmes.

Trypsin. Die eiweißspaltende Wirkung des Pankreassaftes wurde 1857 von L. CORVISART entdeckt. Das Ferment, auf das man sie zurückführt, bezeichnete man als Trypsin. Durch die Untersuchungen von WALDSCHMIDT-LEITZ ist aber gezeigt worden, daß die Pankreasprotease nicht einheitlich, sondern ein Gemisch einer größeren Zahl von Einzelfermenten mit ziemlich begrenztem Wirkungsbereich ist. Das Prinzip des Trennungsganges dieser Fermente geht aus dem folgenden Schema hervor.

Der rohe Fermentextrakt wird zunächst in zwei Fraktionen aufgeteilt, die als „Pankreastrypsin" und „Pankreaserepsin" bezeichnet werden. Die *Trypsinfraktion enthält außer der Proteinase und der Carboxypolypeptidase noch eine Protaminase*, die *Erepsinfraktion besteht aus Aminopolypeptidase, Dipeptidase und aus Prolinase*. Die Frage ist noch nicht



entschieden, ob nicht einzelne dieser Fermente selbst auch wieder Gemische aus mehreren Fermenten mit ähnlicher Wirkung sind. Die Spezifität der verschiedenen Pankreasproteasen ist an einer sehr großen Zahl von künstlich hergestellten Peptiden genau bekannter Konstitution geprüft worden. Einige der Ergebnisse sind in Tabelle 47 zusammengestellt. Für die Spaltbarkeit ist im allgemeinen Voraussetzung, daß die das Peptid aufbauenden Aminosäuren die natürlich vorkommende l-Form aufweisen. An den Ergebnissen ist besonders bemerkenswert, daß die eigentliche Proteinase ohne Aktivierung durch Enterokinase völlig unwirksam ist, der wirksame

Tabelle 47. Spezifität der verschiedenen Pankreasproteasen.

Substrat	Prolinase	Dipeptidase	Carboxypolipeptidase ohne	Carboxypolipeptidase mit	Protaminase	Proteinase („Trypsin") ohne	Proteinase („Trypsin") mit
			Aktivierung durch Enterokinase			Aktivierung durch Enterokinase	
Prolyl-glycin	+	—	—	—	—	—	—
Prolyl-glycyl-glycin	+	—	—	—	—	—	—
Glutaminyl-tyrosin	—	+	+	+	—	—	—
andere Dipeptide	—	+	—	—	—	—	—
Leucyl-glycyl-tyrosin	—	—	+	++	?	—	—
Peptone	—	—	+	++	—	—	—
Clupein	—	—	—	—	+	—	+
Histone	—	—	—	—	—	—	+
Fibrin, Edestin, Gliadin, Gelatine, Casein, Albumin, Globulin	—	—	—	—	—	—	+

Fermentkomplex ist also die Trypsinkinase. Die früheren Angaben, daß das Trypsin im Gegensatz zum Pepsin außer genuinen Eiweißkörpern auch höhere und niedere Peptide spaltet, beruht darauf, daß das „Trypsin" ein Fermentgemisch ist. Es haben sich aber die Namen „Trypsin" bzw. „Trypsinkinase" zur Bezeichnung der Proteinasewirkung erhalten. Ebenso wie das „Trypsin" wird auch die tryptische Carboxypolypeptidase durch Enterokinase aktiviert.

Trypsin ist ebenfalls als krystallisiertes Protein mit einem Molekulargewicht von etwa 34000 gewonnen worden. Es hat in dieser Form lediglich die Wirkung der Proteinase und spaltet keinerlei Peptide. Das krystalli-

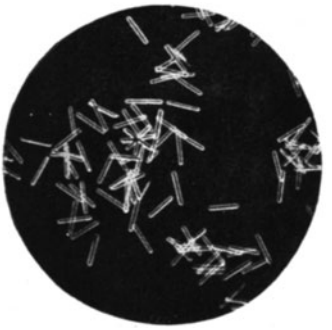


Abb. 57. Krystallisiertes Trypsin. (Nach NORTHROP.)

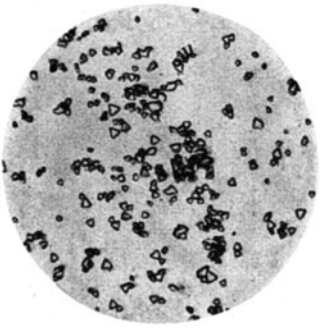


Abb. 58. Krystallisiertes Trypsinogen. (Nach NORTHROP.)

sierte Trypsin ist schon voll aktiv, braucht also durch Enterokinase nicht mehr aktiviert zu werden. Jedoch ist auch ein inaktives *Trypsinogen* in krystallisierter Form isoliert worden, das bei ph 7—8 durch Magnesiumsulfat in aktives Trypsin umgewandelt wird. Die Verschiedenheit von Trypsin und Trypsinkinase zeigt sich auch in der verschiedenen Krystallform (Abb. 57 und 58).

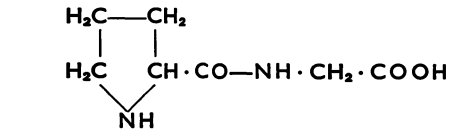
Das krystallisierte Trypsin wirkt fördernd auf die Blutgerinnung, bewirkt aber nur eine geringe Milchgerinnung. Dagegen kann man nach Extraktion des Pankreas mit verdünnter Schwefelsäure ein weiteres krystallisiertes Protein darstellen, das mit und ohne Kinasezusatz

fermentativ völlig wirkungslos ist, aber nach Einwirkung einer ganz geringen Menge von Trypsin eine sehr große tryptische Wirksamkeit entfaltet. Dieses Ferment hat im Gegensatz zum Trypsin keine Wirkung auf die Blutgerinnung, dafür zeigt es aber eine dem Trypsin fehlende sehr starke Labwirkung. Es wird deshalb als *Chymotrypsin* und seine inaktive Vorstufe als *Chymotrypsinogen* bezeichnet. Die Natur des Aktivierungsvorganges ist noch ganz unbekannt.

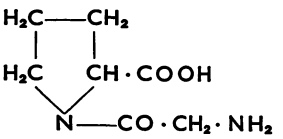
Über die Aktivierung des Trypsinogens zu Trypsin durch die Enterokinase sind im Laufe der Zeit verschiedene Deutungen vorgeschlagen worden. Nach der frühesten dieser Deutungen sollte es sich um eine katalytische Wirkung der Enterokinase handeln. Nachdem dann andere Erklärungen versucht worden sind, ist neuerdings durch Untersuchungen von KUNITZ die katalytische Natur dieses Vorganges erwiesen worden.

Die *Protaminase* begleitet meist die Carboxypolypeptidase. Protamine werden auch von anderen Proteasen gespalten (s. Tabelle 45). Die Besonderheit der Protaminasewirkung liegt in der Abspaltung endständiger Argininreste aus den Protaminen.

Erepsin. Die eiweißspaltende Wirkung des Darmsaftes wurde früher *einem* Ferment Erepsin zugeschrieben (COHNHEIM). Es steht aber heute fest, daß auch das Erepsin ein Fermentgemisch ist, dessen Komponenten ebenso im Pankreassaft wie im Darmsaft vorkommen. Man hat daraus schließen wollen, daß das Darmerepsin gar nicht im Darm selber sondern im Pankreas entsteht und von der Darmwand vorübergehend gespeichert werden kann. Wahrscheinlich ist diese Ansicht aber ebensowenig richtig wie die Annahme, daß auch die Enterokinase ausschließlich im Pankreas entsteht. Das Darmerepsin unterscheidet sich vom Pankreaserepsin nur durch das Mischungsverhältnis der drei Komponenten Aminopolypeptidase, Dipeptidase und Prolinase. Die *Prolinase* (GRASSMANN) spaltet Peptide mit endständigem Prolinstickstoff, also Substrate, die analog dem Prolylglycin gebaut sind.



Prolylglycin



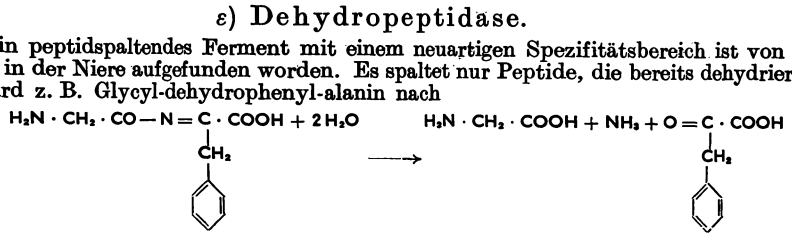
Glycylprolin

Von der Prolinase verschieden ist eine ebenfalls im Darmerepsin enthaltene *Iminopeptidase*, die gleichfalls Prolinpeptide spaltet, aber solche, in denen die Iminogruppe des Prolins mit der Carboxylgruppe einer anderen Aminosäure durch Peptidbindung vereinigt ist, wie z. B. im Glycylprolin.

Alle die verschiedenen Proteasen des Pankreas und des Darmes haben ihr ph-Optimum auf der alkalischen Seite des Neutralpunktes, etwa zwischen ph 7 und 9.

ε) Dehydropeptidase.

Ein peptidspaltendes Ferment mit einem neuartigen Spezifitätsbereich ist von BERGMANN in der Niere aufgefunden worden. Es spaltet nur Peptide, die bereits dehydriert sind. So wird z. B. Glycyl-dehydrophenyl-alanin nach



in Glykokoll, Ammoniak und Phenylbrenztraubensäure gespalten. Die Aufspaltung der Peptidbindung geht also einher mit der Desaminierung der dehydrierten Aminosäure des Peptids. Wie weit der Mechanismus dieser Reaktion für die Peptidspaltung oder für die Desaminierung der Aminosäuren Bedeutung hat, ist vorläufig noch nicht bekannt.

c) Desmolasen und biologische Oxydation.

Der Wirkung der im vorangehenden Kapitel besprochenen Hydrolasen ist gemeinsam die Aufspaltung bzw. die Synthese ihrer Substrate unter Aufnahme bzw. unter Abgabe von Wasser. Bei allen hydrolytischen Spaltungen ist, gemessen am Energiegehalt des Substrates, nur ein ganz geringfügiger Energiegewinn zu verzeichnen. Die Nutzbarmachung der Hauptmenge der in den Körperbausteinen enthaltenen Energie erfolgt auf einem anderen ebenfalls fermentativ gesteuerten Wege. Die durch diese Fermente bewirkten Abbaureaktionen sind aber nicht hydrolytische Spaltungen sondern unter Oxydation erfolgende, mit einem tiefgehenden Abbau der Substrate verbundene Auflösungen stabilerer Bindungen. Diese Fermente werden deshalb als *Desmolasen* bezeichnet ($\delta\varepsilon\sigma\mu o\varsigma$ = Band). Während, wie bereits eingehend erörtert, wegen der geringen Energietönung der hydrolytischen Spaltungsprozesse ihre Umkehr durch Synthese in zahlreichen Fällen ohne weiteres möglich ist, ja sehr häufig ein echter Gleichgewichtszustand zwischen Spaltprodukten und Syntheseprodukt experimentell verwirklicht werden kann, ist das nur bei bestimmten desmolytischen Spaltungen der Fall. Theoretisch erscheint natürlich auch eine Reversibilität der desmolytischen Vorgänge nicht als ausgeschlossen, sie könnte aber, da sie oft in hohem Maße energiebindend ist, nur auf Kosten anderer gleichzeitig ablaufender energiefreisetzender Prozesse vor sich gehen. Die Möglichkeit zu solchen Synthesen ist aber offenbar von vornherein schon beschränkt, und sie ist wohl auch für den Körper keineswegs erstrebenswert, weil der eigentliche Sinn der desmolytischen Abbauvorgänge ja gerade in der restlosen Freisetzung des Energiegehaltes der abzubauenden Substanzen liegt. Desmolytische Vorgänge, die nur in der Freisetzung von Wasserstoff aus der zu oxydierenden Substanz bestehen, sind aber in vielen Fällen reversibel. Die Reversibilität solcher Vorgänge nutzt der Organismus offenbar im Verlaufe der Desmolyse aus (s. S. 289; 295).

Die Wirkung der hydrolytischen Fermente vollzieht sich in gleicher Weise im Verdauungskanal und in den Gewebszellen, die desmolytischen Fermente dagegen sind reine Gewebsfermente, ihre Mitwirkung bei den Verdauungsprozessen ist nicht erforderlich.

Die desmolytischen Fermente sind die Werkzeuge der biologischen Oxydation. Durch ihre Mitwirkung vollzieht der Körper den oxydativen Abbau seiner Bausteine und Reservestoffe, sie vermitteln die Reaktion des Sauerstoffs, der dem Organismus durch die Atmung zugeführt wird, mit den zu verbrennenden Stoffen.

1. Mechanismus der chemischen Oxydation.

Die Chemie lehrt, daß die Oxydation einer Substanz in verschiedener Weise erfolgen kann, nämlich:

1. als Aufnahme von Sauerstoff,
2. als Abgabe von Wasserstoff oder *Dehydrierung*,
3. als Abgabe von Elektronen, also durch *Valenzwechsel*.

Ganz besonders ist zu beachten, daß eine Oxydation niemals für sich allein abläuft, sie muß immer gekoppelt sein mit der Reduktion eines anderen Stoffes, der entweder den Sauerstoff für die Oxydation abgibt oder den Wasserstoff bzw. die Elektronen, die bei ihr frei werden, aufnimmt.

1. Die Oxydation als reine Aufnahme von Sauerstoff zeigt sich am klarsten bei der Umwandlung von Metallen in ihre Oxyde z. B.:

$$Cu + O = CuO$$

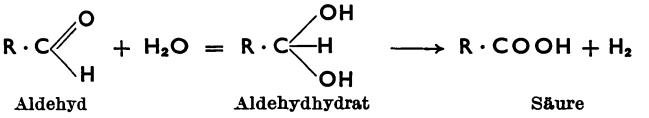
2. Die Oxydation als Entziehung von Wasserstoff findet sich etwa bei der Oxydation von Schwefelwasserstoff zu Schwefel:

$$H_2S + O = S + H_2O$$

Auch organische Stoffe können durch Dehydrierung oxydiert werden; in dieser Weise entstehen häufig ungesättigte Verbindungen: wie etwa aus Bernsteinsäure die Fumarsäure:

$$COOH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH = COOH \cdot CH{=}CH \cdot COOH + H_2$$

Auch Oxydationen, die scheinbar nicht in dieser Weise erfolgen könnten, werden erklärlich, wenn man die primäre Addition von Wasser an die zu oxydierende Substanz annimmt. So kann ohne Mitwirkung von freiem Sauerstoff ein Aldehyd zur Säure oxydiert werden:



Aldehyd — Aldehydhydrat — Säure

Der frei werdende Wasserstoff muß dann natürlich von dem Oxydationsmittel oder „*Wasserstoffacceptor*" aufgenommen werden.

3. Die Auffassung der Oxydation (und damit auch der Reduktion) als Valenzwechsel hat eine viel allgemeinere Gültigkeit als die beiden anderen Erscheinungsformen der Oxydation. So läßt sich z. B. die Oxydation von Kupfer zu Kupferoxyd auch in folgender Weise erklären: metallisches Kupfer ist elektrisch neutral, weil die 29 positiven Kernladungen durch 29 Elektronen der Hülle kompensiert werden. Entzieht man der Hülle zwei Elektronen, so entsteht wegen des Überschusses an positiver Kernladung das zweifach positiv geladene Kupferion:

$$Cu - 2e = Cu^{++}$$

Ebenso ist auch die Überführung der Oxydationsstufe eines Metalles in die nächsthöhere als Elektronenabgabe aufzufassen

$$Fe^{++} - e \rightarrow Fe^{+++}$$

und umgekehrt ist die Reduktion gleichbedeutend mit einer Abnahme der positiven Wertigkeit, also mit einer Elektronenaufnahme:

Oxydation = Vermehrung der positiven Ladung durch Elektronenabgabe.

Reduktion = Abnahme der positiven Ladung durch Elektronenaufnahme.

Die Reaktion $Fe^{++} \rightleftharpoons Fe^{+++}$ ist reversibel, und es bildet sich ein von den jeweiligen Oxydationsbedingungen des Milieu abhängiges Verhältnis der oxydierten zur reduzierten Form aus. Ein solches System bezeichnet man als ein „*reversibles Redoxsystem*". Ein Redoxsystem ist also ein Gemisch von zwei Stoffen, die durch reversible Aufnahme oder Abgabe von Elektronen ineinander übergehen können. Die oxydative oder reduktive Kraft eines solchen Systems findet ihren zahlenmäßigen Ausdruck in dem *Redoxpotential*. Dies ist ein Maß für die freie Energie einer Reaktion,

zeigt also an, ob sie thermodynamisch möglich ist. Derartige Redoxsysteme spielen bei der biologischen Oxydation eine überaus wichtige Rolle.

Angesichts dieser und vieler anderer Beispiele erscheint es verständlich, daß sich nicht alle Oxydationsvorgänge in gleicher Weise formulieren lassen; man muß vielmehr sagen, daß eine Oxydation stattgefunden hat, wenn das Endprodukt ärmer an Wasserstoff oder an Elektronen bzw. reicher an Sauerstoff geworden ist.

Die Auffassung der Oxydation als Aufnahme von Sauerstoff ist so sinnfällig, daß es verständlich ist, wenn man auch das Wesen der biologischen Oxydation zunächst als Sauerstoffaufnahme zu verstehen suchte und sich bemühte, sie entsprechend zu formulieren. Man ging dabei aus von den sog. *Autooxydationen*, also von Reaktionen, bei denen die zu oxydierende, Substanz ohne weiteres mit dem Sauerstoff der Luft reagiert. Ein besonders einfaches Beispiel bietet die Oxydation des Wasserstoffs durch Sauerstoff unter Bildung von Wasser. Es wurde angenommen, daß sich die beiden Elemente zunächst unter Bildung von Wasserstoffsuperoxyd vereinigen:

$$H—H + O—O = HO—OH$$

und daß sich das Wasserstoffsuperoxyd mit einem zweiten Molekül Wasserstoff zu Wasser umsetzt:

$$HO—OH + H—H = 2\,H_2O$$

Erst auf dieser Stufe käme es also zur Lösung der Bindung zwischen den beiden Atomen der Sauerstoffmolekel. Eine ganze Reihe von Oxydationen organischer Substanzen läßt sich auch in dieser Weise erklären. Die Übertragung dieser Vorstellung auf biologische Vorgänge scheitert aber daran, daß die große Mehrzahl der Körperbausteine anders als die autooxydablen Stoffe bei biologischen Temperaturen und ph-Werten eine besonders große Resistenz gegenüber molekularem Sauerstoff auszeichnet.

2. Mechanismus der biologischen Oxydation.

Jeder Versuch die Vorgänge und den Mechanismus der biologischen Oxydation zu erklären, muß an diesem Punkte ansetzen. Von vornherein bieten sich für eine Erklärung zwei Möglichkeiten. Man kann annehmen, daß der bei der Atmung aufgenommene molekulare Sauerstoff, der in leicht dissoziabler Bindung (s. S. 404ff.) an das Hämoglobin dem Gewebe zugeführt wird, aber in dieser Form noch nicht reaktionsfähig ist, durch irgendwelche fermentativen Vorgänge reaktionsfähiger gemacht wird, so daß er nunmehr mit den inerten Körperbausteinen reagieren kann. Die zweite Erklärungsmöglichkeit bietet die Annahme, daß nicht der Sauerstoff, der die Oxydation bewirkt, sondern der Wasserstoff der Substrate durch die Wirkung eines Fermentes reaktionsfähiger wird, so daß er nunmehr mit molekularem Sauerstoff reagieren kann. Diese beiden Theorien sind bereits vor vielen Jahrzehnten von HOPPE-SEYLER bzw. von TRAUBE hartnäckig verfochten worden, und der Streit um sie hat sich bis in die jüngste Zeit fortgesetzt. Dabei ist, worauf O. WARBURG schon frühzeitig aufmerksam gemacht hat, meist übersehen worden, daß die Oxydationsleistung der sauerstoffatmenden Gewebe sich nicht von den inneren oder äußeren Oberflächenstrukturen der Zellen abtrennen läßt; *die Atmung ist eine Oberflächenkatalyse*: sowohl der Sauerstoff als auch die organischen Moleküle reagieren erst, nachdem sie an die Oberflächen

der festen Zellbestandteile gebunden sind. An Oberflächen gebundene Moleküle sind aber reaktionsfähiger als frei bewegliche, *so daß die Zellatmung von vornherein nur als Reaktion zwischen „aktivierten" organischen Molekülen und zwischen „aktiviertem" Sauerstoff aufgefaßt werden kann.* Fraglich ist nur, in welcher Weise sich diese Aktivierungen vollziehen. Die weitere Entwicklung, die vor allem den Forschungen WARBURGs zu danken ist, hat diese Anschauung weitgehend bestätigt. Sie hat weiterhin gezeigt, daß die Reaktion zwischen Sauerstoff und Wasserstoff sich über eine große Reihe von Zwischenreaktionen vollzieht. Trotzdem ist es für das volle Verständnis der wichtigsten Zusammenhänge notwendig, kurz die Wege zu verfolgen, die die Untersuchung der Zellatmung eingeschlagen hat.

α) Die WIELANDsche Theorie der Dehydrierung.

Die „Aktivierung" des Substratwasserstoffs ist der Inhalt der von WIELAND begründeten *„Dehydrierungstheorie"*. Nach WIELAND wird der Wasserstoff des Substrates, der ihm bei der Oxydation entzogen wird, durch besondere Fermente, die *Dehydrasen*, aktiviert und kann nunmehr ohne weiteres auf den im Gewebe vorhandenen molekularen Sauerstoff übertragen werden. Der Sauerstoff spielt also bei der Oxydation nur eine passive Rolle, er ist lediglich als Wasserstoffacceptor notwendig. Den Ausgangspunkt dieser Theorie bilden Beobachtungen rein chemischer Natur. Schüttelt man in einer sauerstoffhaltigen Atmosphäre Alkohol mit feinverteiltem Platin, so wird er zum Aldehyd dehydriert; den frei werdenden Wasserstoff nimmt der Sauerstoff auf und bildet Wasser:

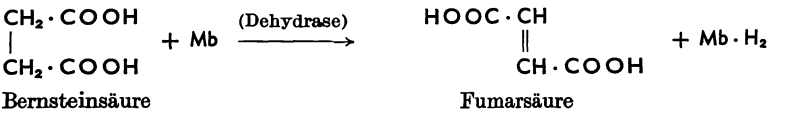
$$2\,R\cdot CH_2OH + O_2 \xrightarrow{\text{(Platin)}} 2\,R\cdot C\!\begin{matrix}\diagup\!\!\diagup O\\ \diagdown H\end{matrix} + 2\,H_2O$$

Genau der gleiche Oxydationsvorgang kann sich aber unter sonst gleichen Bedingungen auch in Abwesenheit von Sauerstoff abspielen, wenn man dafür sorgt, daß an Stelle des Sauerstoffs ein anderer Wasserstoffacceptor vorhanden ist, der durch den Wasserstoff reduziert wird. Als Wasserstoffacceptoren können eine ganze Reihe von organischen Farbstoffen dienen, die bei der Reduktion in ihre *Leukoform* übergehen, d. h. farblos werden. Beseitigt man in dem oben angeführten Reaktionsgemisch den Sauerstoff, indem man das Reaktionsgefäß luftleer macht und setzt dann Methylenblau zu, so beobachtet man eine Entfärbung dieses Farbstoffes. Es hat sich die folgende Reaktion abgespielt:

$$\underset{\text{Äthylalkohol}}{CH_3\cdot CH_2OH} + \underset{\text{Methylenblau}}{Mb} \xrightarrow{\text{(Platin)}} \underset{\text{Acetaldehyd}}{CH_3\cdot C\!\begin{matrix}\diagup\!\!\diagup O\\ \diagdown H\end{matrix}} + \underset{\text{Leukomethylenblau}}{Mb\cdot H_2}$$

Tatsächlich hat also unter dem Bilde der Dehydrierung eine Oxydation in Abwesenheit von Sauerstoff stattgefunden. Offenbar werden durch die Gegenwart des Platins die beiden Wasserstoffatome der primären Alkoholgruppe gelockert oder „aktiviert" und dann von dem Wasserstoffacceptor Methylenblau aufgenommen. Das Methylenblau kann auch durch irgendeinen anderen Wasserstoffacceptor ersetzt werden. Man kennt eine große Zahl von chemischen Reaktionen, die in ganz ähnlicher Weise verlaufen.

Derartige „Oxydationen ohne Sauerstoff" sind nicht auf rein chemische Katalysen beschränkt, sondern können sich ebenfalls im Gewebe abspielen. Die bekannteste dieser Reaktionen ist die von THUNBERG entdeckte Dehydrierung der Bernsteinsäure zu Fumarsäure durch Muskelgewebe, wobei der Sauerstoff durch Methylenblau ersetzt ist:



Bernsteinsäure Fumarsäure

Das Ferment, das diese Reaktion zustande bringt, wird als „*Succinodehydrase*" bezeichnet (s. S. 295). Zahlreiche Stoffe können in ganz entsprechender Weise dehydriert, also ohne Sauerstoff „oxydiert" werden. Den dazu notwendigen „Dehydrasen" wird eine sehr weitgehende Substratspezifität zugeschrieben.

Wenn man annimmt, daß die biologische Oxydation eine Dehydrierung ist, bei der der molekulare Sauerstoff der biologische Wasserstoffacceptor ist, so folgt daraus, daß als erstes Reaktionsprodukt nicht Wasser, das wir als Endprodukt der Oxydation des Wasserstoffs im Körper ansehen müssen, entsteht, sondern nach

$$H_2 + O_2 = H_2O_2$$

Wasserstoffsuperoxyd. Wasserstoffsuperoxyd ist ein schweres Gewebsgift und würde alle Lebensvorgänge sofort zum Stillstand bringen. Es findet sich aber überall im Gewebe allgemein verbreitet ein Ferment *Katalase* (s. S. 249), dessen Funktion in einer Zerlegung von Wasserstoffsuperoxyd in Wasser und Sauerstoff besteht:

$$2\,H_2O_2 \xrightarrow{\text{(Katalase)}} 2\,H_2O + O_2$$

Die notwendige Folge der WIELANDschen Theorie ist die Annahme, daß bei jeder biologischen Oxydation der Wirkung der Dehydrase die Wirkung der Katalase folgt. Man kann wegen der Katalasewirkung im allgemeinen die Bildung von Wasserstoffsuperoxyd bei den Atmungsvorgängen lebender Zellen nicht feststellen, jedoch gibt es einige katalasefreie Bakterienarten, deren Stoffwechsel sich normalerweise in Abwesenheit von Sauerstoff vollzieht (sog. Anaerobier). Bei solchen Mikroorganismen (Milchsäurebacillen) hat man in Gegenwart von Sauerstoff die Bildung von Wasserstoffsuperoxyd festgestellt, und zwar in einer Menge, die dem veratmeten Sauerstoff äquivalent ist (BERTHO und GLÜCK). Jedoch folgt daraus, wie später gezeigt wird (s. S. 292), keineswegs die Richtigkeit der WIELANDschen Theorie über die Entstehung des Wasserstoffsuperoxyds.

Gegen die Dehydrierungstheorie lassen sich von vornherein eine Reihe von Einwänden vorbringen, von denen hier nur einige angeführt werden sollen. Bei manchen Gärungsvorgängen (z. B. der Buttersäuregärung) wird molekularer Wasserstoff gebildet, der als solcher frei wird. Nach der Theorie muß dieser aus dem Substrat abgespaltene Wasserstoff zunächst „aktiviert" gewesen sein. Trotzdem hat er sich nicht mit dem „natürlichen Wasserstoffacceptor", dem Sauerstoff, vereinigt. Ein weiterer, sehr wesentlicher Einwand ist der, daß die Oxydationen im Gewebe durch Blausäure nahezu vollständig gehemmt werden. Im Gegensatz dazu wird aber die Funktion des Methylenblau als Wasserstoffacceptor durch Blausäure über-

haupt nicht beeinflußt. Es ist also kaum angängig, die verschiedenen Wasserstoffacceptoren in ihrer Wirksamkeit einander gleichzusetzen. Aus diesen beiden Beobachtungen geht vielmehr hervor, daß der molekulare Sauerstoff nicht freiwillig mit dem freigesetzten Wasserstoff reagiert, sondern offenbar durch irgendeinen Mechanismus darauf vorbereitet werden muß und daß dieser Mechanismus *blausäureempfindlich* ist.

β) Das WARBURGsche Atmungsferment und die Cytochrome.

Die Suche nach einem derartigen Mechanismus ist der Ausgangspunkt der WARBURGschen Untersuchungen über die Zellatmung.

Kernhaltige rote Blutkörperchen und befruchtete Seeigeleier zeigen eine Atmung von bestimmter Größe. Zerstört man die Struktur dieser Zellen durch Gefrieren und vorsichtiges Wiederauftauen, so ändert sich die Sauerstoffaufnahme nicht sehr wesentlich. Zentrifugiert man nunmehr die durch das Gefrieren und Auftauen entstandene Suspension der Zelltrümmer in der Zellflüssigkeit und bestimmt getrennt die Atmung der Flüssigkeit und die der festen Zellstrukturen, der Stromata, so zeigen die Stromata nahezu die gesamte ursprüngliche Atmung, die Zellflüssigkeit weist dagegen nur eine ganz geringfügige Sauerstoffaufnahme auf. Die *Atmungsfunktion der Zellen ist also an die Zellstruktur gebunden*, und zwar an die Oberfläche dieser Struktur; denn sie läßt sich durch oberflächenaktive Stoffe (wie Narkotica) also durch Stoffe, die sich an Oberflächen anreichern, hemmen. Dabei setzen verschiedene Stoffe in Mengen, die die gleiche Oberflächenaktivität haben, die Atmung um die gleichen Beträge herab. Die Hemmung erfolgt, weil durch die oberflächenaktiven Stoffe der Sauerstoff von den Oberflächen verdrängt wird. Die Atmung ist aber nicht, wie aus diesen Versuchen zunächst geschlossen werden könnte, eine *unspezifische* Oberflächenfunktion, denn sie kann auch durch Stoffe von spezifischer Wirkung ausgeschaltet werden. Ein solcher Stoff ist z. B. die Blausäure. Diese wirkt schon in viel geringeren Konzentrationen atmungshemmend als die oberflächenaktiven Stoffe. Blausäure bildet leicht Komplexe mit Schwermetallen. Alle atmenden Zellen enthalten das Schwermetall Eisen als lebenswichtigen Bestandteil, und Schwermetalle wie Eisen, Kupfer, Mangan usw. katalysieren eine ganze Anzahl von chemischen Oxydationen. Damit war der Schluß mehr als wahrscheinlich, daß die Blausäure die Atmung aufhebt, weil sie mit eisenhaltigen Bezirken der Zellstrukturen reagiert. Die inneren und äußeren Zelloberflächen haben gewissermaßen eine Mosaikstruktur mit kleinen eisenhaltigen Bezirken. *Nach* WARBURG *ist die Atmung eine Eisenkatalyse an diesen Oberflächen.* WARBURG hat diese stickstoff- und eisenhaltige Substanz, die in die inneren oder äußeren Oberflächen der Zellen eingelagert ist und die Atmungsvorgänge der Zelle ermöglicht, als *Atmungsferment (sauerstoffübertragendes Ferment der Atmung)* bezeichnet.

Für diese Annahme spricht die Tatsache, daß sich auch mit anderen eisenhaltigen Stoffen von fein verteilter Oberfläche Oxydationen durchführen lassen. Schüttelt man in sauerstoffhaltiger Atmosphäre Tierkohle mit Oxalsäure oder mit verschiedenen Aminosäuren, so werden diese Substanzen teilweise verbrannt. Aus der Aminosäure Cystin entstehen z. B. CO_2, NH_3, H_2SO_4 und H_2O, also die gleichen Endprodukte, die auch ihre Verbrennung im Organismus liefert. Auch diese Oxydationen am Kohlemodell werden in gleicher Weise wie die Zellatmung — unspezifisch durch indifferente oberflächenaktive Stoffe, spezifisch durch Blausäure — gehemmt.

Gegen die Erklärung der biologischen Oxydation als Eisenkatalyse ist vor allem eingewendet worden, daß gerade die Substrate der biologischen Verbrennung, die Kohlehydrate

und Fette, am Kohlemodell nicht oxydiert werden. Das ist aber nicht verwunderlich, weil diese Stoffe, bevor sie oxydiert werden können, Umwandlungen durch die Tätigkeit von Fermenten erfahren müssen, die natürlich das Kohlemodell nicht enthält.

Die Bedeutung der Adsorptionsvorgänge für die Oxydation läßt sich auch leicht durch die Feststellung erweisen, daß die zu verbrennenden Substanzen an die Oberflächen adsorbiert werden. Die Wichtigkeit der Anwesenheit und der Bindungsart des Eisens geht daraus hervor, daß Kohle, die in bestimmter Weise durch Verkohlung von Zucker gewonnen wird, katalytisch völlig unwirksam ist und auch durch Zusatz von Eisensalzen nicht wirksam wird. Die Oxydationen kommen aber sofort in Gang, wenn man als Eisenquelle Hämin anwendet. Vorher inaktive Kohle kann dann aktiver sein als selbst die Tierkohle. Inaktive Zuckerkohle läßt sich aber auch aktivieren, wenn man bei ihrer Herstellung außer den Eisensalzen noch N-haltige organische Stoffe zusetzt. Es ist deshalb anzunehmen, daß auch in der Tierkohle an Stickstoff gebundenes Eisen als Katalysator der Atmung wirksam ist.

Das Ziel, die Struktur des Atmungsfermentes aufzuklären, war auf dem üblichen Wege der Strukturermittlung nach Isolierung des Fermentes nicht zu erreichen, da seine Konzentration im Gewebe dazu viel zu gering ist und sich die Fermentwirkung losgelöst von der Zellstruktur nicht erhalten und daher auch nicht untersuchen läßt. Trotzdem ist aber die prinzipielle Aufklärung der chemischen Struktur des Fermentes gelungen. Die Grundlage dafür bot die Beobachtung, daß das Atmungsferment sich mit Kohlenoxyd reversibel verbindet und daß diese Verbindung bereits durch Belichtung gespalten wird. Die CO-Verbindung des Fermentes ist fermentativ wirkungslos. Untersucht man die Atmung einer Hefesuspension in einer Atmosphäre von Sauerstoff und Stickstoff und vergleicht sie mit der Sauerstoffaufnahme durch die gleiche Hefe in einem Gemisch von Sauerstoff und Kohlenoxyd, so findet man, wie Abb. 59 zeigt, sowohl im Hellen wie im Dunkeln eine Atmungshemmung, diese beträgt im Dunkeln etwa 70%, im Hellen aber nur etwa 14%. Läßt man Lichter verschiedener Wellenlänge auf die in Kohlenoxyd atmende Hefe einwirken, so wird die Atmung nur durch blaues, gelbes und grünes Licht wiederhergestellt, aber in verschiedenem Umfange, so daß man eine von der Wellenlänge des Lichtes abhängige *Wirkungskurve* erhält. Die verschieden starke Wirkung von Lichtern verschiedener Wellenlänge könnte verschieden erklärt werden; am wahrscheinlichsten ist die Annahme, daß sie auf einer verschieden starken Absorption der verschiedenen Spektralgebiete beruht. Die Wirkungskurve ist daher ein Ausdruck für die Farbstoffnatur des Fermentes und kennzeichnet gleichzeitig das *Absorptionsspektrum der CO-Verbindung des Fermentes.* Der Verlauf der Absorptionskurve läßt zusammen mit der Blausäure- und Kohlenoxydempfindlichkeit des Fermentes sowie mit seinem Eisengehalt mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit darauf schließen, *daß das Atmungsferment ein naher Verwandter des Hämins* ist. Die Abb. 60 zeigt die überaus große

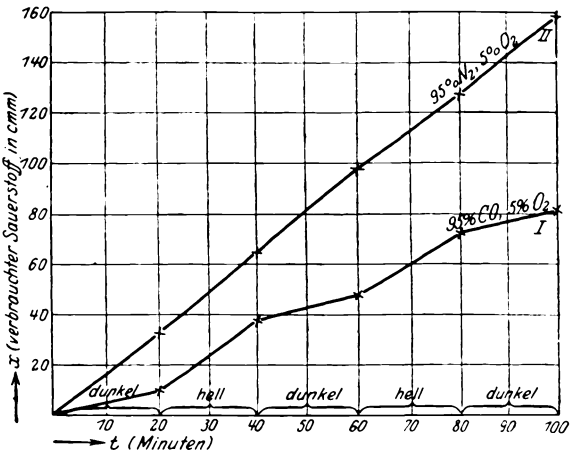


Abb. 59. Hemmung der Atmung von Hefe durch Kohlenoxyd bei Belichtung und im Dunkeln. (Nach Warburg.)

Ähnlichkeit zwischen den Absorptionsspektren der CO-Verbindungen des Protohämins (s. S. 97) und des Atmungsfermentes. Die Richtigkeit dieser Folgerung wird dadurch bestätigt, daß auch das Hämin selber, allerdings in sehr geringem Grade, als Oxydationskatalysator wirkt und daß diese Wirkung durch seine Vereinigung mit stickstoffhaltigen Basen wie Nicotin oder Pyridin ganz wesentlich verstärkt wird. *Das Atmungsferment ist also wahrscheinlich ein hochmolekularer, in die Struktur der Zelle verankerter Körper, dessen Wirkungsgruppe ein Hämin ist.*

Die Absorptionsspektren von Protohämin und Atmungsferment sind einander zwar sehr ähnlich, aber nicht ganz identisch. Fast völlige Identität besteht aber zwischen den Absorptionsspektren der Kohlenoxydverbindungen des Atmungsfermentes und des Blutfarbstoffes des Borstenwurms *Spirographis, dem Chlorocruorin* (s. S. 105). Weiterhin ist mit diesen fast identisch das Absorptionsspektrum der CO-Verbindung eines künstlichen Hämoglobins, des *Phäohämoglobins b*. Dies erhält man, wenn man das native Globin des Hämoglobins mit Phäohämin b vereinigt, das aus dem Chlorophyll b (s. S. 108) entsteht, wenn man aus seiner prosthetischen Gruppe den Alkohol Phytol abspaltet und das Magnesium durch Eisen ersetzt. Das Phäohämoglobin b hat nicht nur das Absorptionsspektrum des Atmungsfermentes, sondern zeigt auch eine hohe oxydationsbeschleunigende Wirkung. Phäohämin b und Spirographishämin gehören zu den „gemischten" Häminen (s. S. 106). WARBURG nimmt an, daß auch das Hämin des Atmungsfermentes eine Zwischenstellung zwischen den „grünen" und den „roten" Häminen einnimmt.

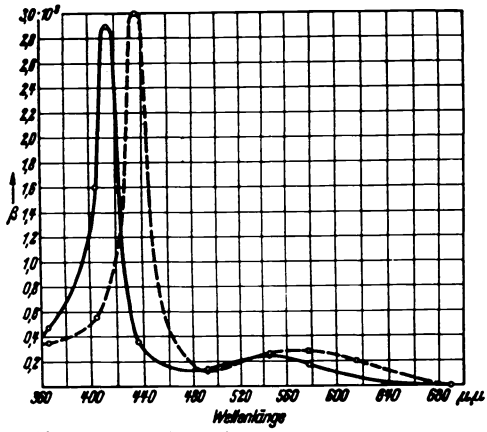


Abb. 60. Absorptionsspektrum der Co-Verbindung des Atmungsfermentes (– – –) und des Bluthämins (———). (Nach WARBURG und NÄGELEIN.)

Gegen die ursprüngliche Vorstellung von WARBURG, nach der die Atmung nur eine Eisenkatalyse an Zelloberflächen ist, wobei der Sauerstoff „aktiviert" wird und direkt auf die Brennstoffe einwirkt, läßt sich einwenden, daß die Oxydationsvorgänge im Gewebe Reaktionen mit weitgehender Substratspezifität sind, daß also von bestimmten Zellarten nur bestimmte Substrate umgesetzt werden können, andere dagegen nicht. Ein Oxydationskatalysator von unspezifischer Wirkung wie das Atmungsferment wäre kaum in der Lage spezifische Reaktionen zu vermitteln. Fernerhin ist bekannt, daß sich in vielen Zellen bei Gegenwart eines geeigneten Wasserstoffacceptors auch unter Abschluß von Sauerstoff Oxydationen vollziehen können und schließlich sind in manchen Zellarten, vor allem aber in Fermentlösungen, auch Sauerstoffatmungen bekannt, die sich nach Ausschaltung des Hämins durch Blausäure oder Kohlenoxyd noch abspielen können. Für diese zunächst nicht verständlichen Erscheinungen ist aber, wie unten gezeigt wird, eine Erklärung möglich.

Bei der Sauerstoffatmung durch Vermittlung des Atmungsfermentes handelt es sich an sich überhaupt nicht um eine Übertragung des Sauerstoffes auf die zu oxydierende Substanz oder auf das Eisen des Atmungsfermentes, sondern um die Oxydation des Fermenteisens von der zweiwertigen auf die dreiwertige Stufe, also um einen Elektronenaustausch zwischen Sauerstoff und zweiwertigem Eisen. *Diese autokatalytisch erfolgende Umwandlung des Fermenthäms* (Fe^{++}!) *durch molekularen Sauerstoff in Fermenthämin* (Fe^{+++}!) *ist die Grundlage der katalytischen Funktion des Atmungsfermentes. Das oxydierte Atmungsferment ist offenbar ein reaktionsfähigeres Oxydations-*

mittel als molekularer Sauerstoff. Ein Stoff, der gegen Luftsauerstoff beständig ist, kann auf diesem Wege, indem er das Fermenthämin zum Fermenthäm reduziert, oxydiert werden. Hierin liegt die Bedeutung des sauerstoffübertragenden Fermentes für die Zellatmung und damit ist die biologische Funktion des Sauerstoffs erschöpft.

Das Eisen des Atmungsfermentes ist noch bei recht kleinen Sauerstoffdrucken vollständig als Fe^{III} vorhanden, weil seine Oxydation sehr rasch erfolgt. Die Geschwindigkeit der Atmung wird deshalb nicht durch die Bildung, sondern durch den Verbrauch der Häminstufe des Fermentes bestimmt.

Auch andere Hämine haben eine oxydierende Wirkung. Versetzt man das oben erwähnte Phäohämoglobin b mit einer Suspension von kernlosen roten Blutkörperchen, die nur eine ganz geringe Eigenatmung haben, so steigt ihr Sauerstoffverbrauch auf ein Vielfaches. Das beruht darauf, daß das Phäohämin das Hämoglobin zu Methämoglobin oxydiert und dabei selber zum Häm reduziert wird:

$$\text{Phäo-Fe}^{III} + \text{Hb-Fe}^{II} \rightarrow \text{Phäo-Fe}^{II} + \underset{\text{(Met-Hb.)}}{\text{Hb-Fe}^{III}}.$$

Das Methämoglobin wird in den Zellen reduziert und oxydiert dabei Glucose, während das autooxydable Phäo-Fe^{II} durch Luftsauerstoff wieder zu Phäo-Fe^{III} oxydiert wird:

$$\text{Phäo-Fe}^{II} + O_2 \rightarrow \text{Phäo-Fe}^{III}.$$

Es ist also in diesem Versuch zu unterscheiden zwischen einem autooxydablen und einem nicht autooxydablen Teil des Hämineisens; die Wirkungen dieser beiden Hämine sind miteinander gekoppelt.

Eine solche Kopplung besteht auch bei den Atmungsvorgängen in aerob lebenden Zellen und zwar zwischen dem Atmungsferment und anderen Häminen. Es sind dies die in nahezu allen Zellen vorkommenden *Histohämine* (MacMunn), die man auch als *Cytochrome (a, b und c)* (Keilin) bezeichnet (s. S. 106). Die Cytochrome unterscheiden sich von dem „sauerstoffübertragenden" Ferment dadurch, daß sie nicht autooxydabel sind und weder mit HCN noch mit CO reagieren. Jedoch läßt sich, da nur die reduzierten, nicht aber die oxydierten Cytochrome charakteristische spektrale Absorptionsbanden haben, spektroskopisch leicht nachweisen, daß sie bei der Zellatmung fortlaufend reduziert und wieder oxydiert werden. Ihre Oxydation erfolgt aber, wie gesagt nicht durch molekularen Sauerstoff autokatalytisch, sondern durch eine mit der Reduktion des Fermenteisens gekoppelte Reaktion. Die Cytochrome sind somit keine Atmungsfermente, sondern reversible Redoxsysteme (s. S. 280), die nicht autooxydabel sind, vielmehr nur durch das Redoxsystem „Atmungsferment", das selber autooxydabel ist, oxydiert werden können. Die besondere Funktion des Atmungsfermentes besteht danach in seiner Oxydierbarkeit durch molekularen Sauerstoff und in seiner Fähigkeit Ferro-Cytochrom zu Ferri-Cytochrom zu oxydieren. Man hat es deshalb auch als *Cytochromoxydase* bezeichnet. Da es drei verschiedene Cytochrome gibt, erweist sich, daß bei der Zellatmung die Sauerstoffwirkung eine vierfache Übertragung durch Hämineisen erfährt. Erst danach kann, und auch das nur, wie unten gezeigt wird, unter Zwischenschaltung wenigstens eines weiteren Fermentsystems die Oxydation der Brennstoffe erfolgen, bei der also

Sauerstoff nicht mehr beteiligt ist. Diese Verhältnisse lassen sich schematisch etwa in folgender Weise darstellen:

1. $^1/_2\,O_2 + 2\,\text{Ferment-Fe}^{II} = 2\,\text{Ferment-Fe}^{III} + O^{--}$
2. $2\,\text{Ferment-Fe}^{III} + 2\,\text{Cytochrom}_c\text{-Fe}^{II} = 2\,\text{Ferment-Fe}^{II} + 2\,\text{Cytochrom}_c\text{-Fe}^{III}$
3. $2\,\text{Cytochrom}_c\text{-Fe}^{III} + 2\,\text{Cytochrom}_a\text{-Fe}^{II} = 2\,\text{Cytochrom}_c\text{-Fe}^{II} + 2\,\text{Cytochrom}_a\text{-Fe}^{III}$
4. $2\,\text{Cytochrom}_a\text{-Fe}^{III} + 2\,\text{Cytochrom}_b\text{-Fe}^{II} = 2\,\text{Cytochrom}_a\text{-Fe}^{II} + 2\,\text{Cytochrom}_b\text{-Fe}^{III}$
5. $2\,\text{Cytochrom}_b\text{-Fe}^{III} + (\text{Zwischenfermente}) + H_2 = 2\,\text{Cytochrom}_b\text{-Fe}^{II} + 2\,H^+$

$$2\,H^+ + O^{--} = H_2O$$

γ) Wasserstoffübertragende Fermente oder Dehydrasen.

Die bisherige Besprechung beschäftigt sich nur mit der unmittelbaren und mittelbaren Wirkung des Sauerstoffs auf eisenhaltige Stoffe, die an den Oxydationsvorgängen beteiligt sind. Die ursprüngliche WIELAND-THUNBERGsche Theorie sah das Wesen der Oxydation in der Dehydrierung der Substrate infolge einer Aktivierung dazu geeigneter Wasserstoffatome durch *Dehydrasen*. Nach den in dem voranstehenden Kapitel gemachten Ausführungen reagiert der Sauerstoff tatsächlich mit dem Wasserstoff über das Cytochrom-Atmungsferment-System. Dabei wird der Sauerstoff durch dieses System reduziert, der Wasserstoff oxydiert und so ihre Vereinigung zu Wasser ermöglicht. Der Wasserstoff wird dabei auf eine Vereinigung mit dem Sauerstoff durch Fermentvorgänge vorbereitet. Er wird allerdings nicht durch Dehydrasen in der Weise aktiviert, daß er unmittelbar auf den durch das Cytochromsystem auf seine Aufnahme vorbereiteten Sauerstoff übergehen kann. Vielmehr wirken die Dehydrasen in der Weise, daß sie den Wasserstoff des zu oxydierenden Substrates aufnehmen und daß dieser dann über das Cytochromsystem mit dem Sauerstoff unter Bildung von Wasser reagiert. Der Wasserstoff wird also durch eine ganze Kette von Reaktionen weitergereicht und die dabei beteiligten Dehydrasen werden in dauerndem Wechsel reduziert und wieder oxydiert. Wegen dieses Wirkungsmechanismus hat WARBURG diese Fermente als *wasserstoffübertragende Fermente* bezeichnet.

Die wasserstoffübertragenden Fermente (Dehydrasen) katalysieren die Oxydation einer großen Anzahl von Substraten. Eine Reihe der von ihnen katalysierten Reaktionen ist reversibel, so daß diese Fermente also den gleichen Vorgang nach der Richtung der Oxydation oder der Reduktion beeinflussen können. So wird z. B. Äthylalkohol durch eine Dehydrase zu Acetaldehyd oxydiert. Durch das gleiche Ferment wird aber ebenso auch Acetaldehyd zu Äthylalkohol reduziert.

Die stoffliche Natur der wasserstoffübertragenden Fermente ist nicht einheitlich. Eine große Zahl der näher untersuchten Oxydoreduktionen und Oxydationen wird durch Fermente katalysiert, die zu den zusammengesetzten Eiweißkörpern gehören. Sie bestehen jeweils aus einer Co-Dehydrase und einer Apo-Dehydrase. Die Apo-Dehydrasen sind Eiweißkörper. Nur durch den Zusammentritt von Co-Dehydrasen und Apo-Dehydrasen entstehen wirksame Fermente. Demgegenüber gibt es wahrscheinlich eine zweite Gruppe von Dehydrasen, die zur Entfaltung ihrer Wirkung keine Co-Dehydrase nötig haben. Zu ihnen gehört z. B. die Bernsteinsäuredehydrase (s. S. 283). Auch diese ohne Co-Dehydrase wirksamen Dehydrasen sind wahrscheinlich Eiweißkörper.

Bis vor kurzem waren zwei verschiedene *Co-Dehydrasen* bekannt geworden, die sich mit einer Reihe von spezifischen Eiweißkörpern zu Dehydrasen von jeweils spezifischer Wirkung vereinigen. Die *Wirkungsspezifität* der Dehydrasen, also ihre Fähigkeit Wasserstoff aufzunehmen

und wieder abzugeben ist eine Funktion ihres Co-Dehydraseanteils. Die *Substratspezifität*, also ihre Fähigkeit verschiedene Substrate angreifen zu können, beruht auf der Vereinigung einer Co-Dehydrase mit einem spezifischen Eiweißkörper.

Die chemische Natur dieser wasserstoffübertragenden Co-Fermente ist von WARBURG und VON EULER aufgeklärt worden. Es sind Nucleotide, die bei der Hydrolyse je ein Mol Adenin und Nicotinsäureamid (s. S. 179), zwei Moleküle Pentose und zwei oder drei Moleküle o-Phosphorsäure liefern. Sie sind die Vertreter einer neuen Klasse von Nucleotiden, die man als *Purin-Pyridin-Nucleotide* bezeichnet.

Die *Co-Dehydrase I* ist ein Diphospho-Pyridin-Nucleotid. Sie ist identisch mit der *Co-Zymase* und hat nach VON EULER und SCHLENCK die untenstehend wiedergegebene Konstitution; sie hat also eine betainartige Struktur.

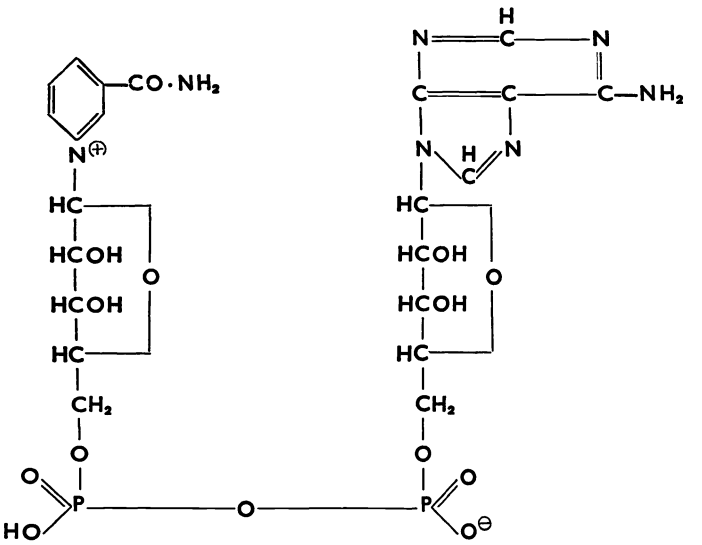
Die *Co-Dehydrase II* ist ein Triphospho-Pyridin-Nucleotid. Man darf vermuten, daß sie analog der Co-Zymase gebaut ist, allerdings ist die Bindung des dritten Phosphorsäurerestes noch nicht geklärt.

Neuerdings hat LANG bei Untersuchungen über die Dehydrierung der Fettsäuren eine *Fettsäuredehydrase* (s. S. 355) beschrieben, die zur Entfaltung ihrer Wirkung auch einer Co-Dehydrase bedarf. Diese Co-Dehydrase ist mit Adenylsäure identisch. Sie kann durch Adenosin und Inosinsäure ersetzt werden.

Die Wirkung der beiden Co-Dehydrasen I und II ist prinzipiell die gleiche, lediglich ihr Spezifitätsbereich ist ein verschiedenes. Sie werden unter Aufnahme oder Abgabe von zwei Wasserstoffatomen reversibel hydriert bzw. dehydriert:

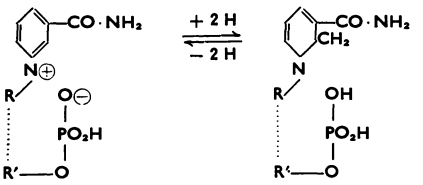
$$\text{Pyridin} + H_2 \rightleftharpoons \text{Dihydropyridin}.$$

Untersuchungen von WARBURG und von KARRER an einfacher gebauten Pyridinderivaten, die ebenfalls reversibel hydriert werden können, haben zu der Vorstellung geführt, daß das Nicotinsäureamid in den oxydierten Co-Fermenten als quartäre Pyridiniumverbindung vorliegt, die bei der Wasserstoffaufnahme unter Hydrierung der C=N-Bindung



Co-Zymase (Co-Dehydrase I)

gespalten wird. Der Vorgang der Hydrierung und Dehydrierung der Co-Fermente läßt sich demnach schematisch etwa folgendermaßen formulieren:



Beide Co-Fermente werden, wie oben bereits erwähnt, erst wirksam durch Bindung an spezifische Eiweißkörper (nach WARBURG *„Zwischenfermente"*). Das jeweilige spezifisch wirkende wasserstoffübertragende Ferment ist also eine Verbindung aus einem *spezifischen* Pyridinnucleotid und einem *spezifischen* Protein. Die „Wirkungsgruppe" der Co-Fermente ist der Pyridinanteil, der durch den Rest des Nucleotids („Bindungsgruppe") mit dem Protein vereinigt ist. Der Unterschied in der Wirkung der beiden Fermente, soweit sie bisher bekannt ist, besteht darin, daß bei der Sauerstoffatmung Zucker durch molekularen Sauerstoff oxydiert wird, bei der alkoholischen Gärung durch Acetaldehyd und bei der Milchsäurebildung durch Brenztraubensäure (s. S. 344f). *Bei der Sauerstoffatmung dient die Co-Dehydrase II, bei Gärung und Milchsäurebildung die Co-Dehydrase I als Co-Ferment.*

Da die meisten bisher untersuchten fermentativen Dehydrierungen nur in Gegenwart eines der beiden Pyridinnucleotide erfolgen, ist mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß alle diese Dehydrierungen Pyridinkatalysen sind, deren Substratspezifität durch das jeweilige Zwischenferment, deren Wirkungsspezifität durch den Pyridinanteil bestimmt ist.

Die beiden Co-Dehydrasen kommen im Gewebe immer in großem Überschuß über die Apo-Dehydrasen („Zwischenfermente") vor. Dieser große Überschuß an Co-Fermenten der Dehydrierung macht es auch verständlich, daß *das gleiche Co-Ferment mit verschiedenen Proteinen sich vereinigen kann und dadurch seine Substratspezifität ändert. Es kann daher auch durch die gleiche Co-Dehydrase (Co) und verschiedene Proteine eine Oxydoreduktion zwischen zwei verschiedenen Stoffpaaren stattfinden,* etwa nach dem folgenden Schema:

$$R_1 \cdot H_2 + Co \xrightleftharpoons{\text{Protein}_A} R_1 + CoH_2$$

$$R_2 + CoH_2 \xrightleftharpoons{\text{Protein}_B} R_2 \cdot H_2 + Co$$

Eine derartige Verknüpfung findet, wie weiter unten gezeigt wird, wahrscheinlich bei der Oxydation im Gewebe statt (s. S. 295f.).

Die Verbindungen zwischen den Co-Dehydrasen und den Fermentproteinen sind sehr leicht dissoziabel. Es wird daher durch eine relativ geringe Menge eines spezifischen Proteins eine relativ große Menge eines der beiden Co-Fermente zur Reaktion gebracht. So kann man z. B. nach NEGELEIN durch Zusatz von 0,35 γ eines krystallisierten Fermentproteins zu 0,4 mg Co-Zymase Alkohol zum Acetaldehyd oxydieren, das molekulare Verhältnis Co-Ferment : Ferment beträgt dabei etwa 100000 : 1, und es reagiert in der Minute ein Fermentproteinmolekül mit etwa 18000 Co-Fermentmolekülen.

δ) Die gelben Oxydationsfermente.

Das System Atmungsferment—Cytochrom ist blausäure- und kohlenoxydempfindlich, d. h. daß bei seiner Vergiftung durch diese Gifte die Sauerstoffübertragung und damit die Atmung aufgehoben sein sollten. Im Widerspruch zu dieser theoretischen Forderung steht die Tatsache,

daß durch derartige Vergiftungen die Atmung zwar weitgehend, aber keineswegs vollständig gehemmt wird. *Es muß demnach einen blausäureunempfindlichen Teil der Atmung geben.* Ihr Bestehen wurde zunächst verständlich aus der Beobachtung von WARBURG, daß in roten Blutkörperchen und auch in anderen Zellen (z. B. in Hefe) ein weiteres, *eisenfreies* Oxydationsferment vorkommt, das sich durch seine spektrale Absorption scharf von den häminhaltigen Sauerstoffüberträgern unterscheidet (s. Abb. 61). Dieses Ferment ließ sich in einen Eiweißkörper und eine Wirkungsgruppe zerlegen, die sich weitgehend reinigen (THEORELL) und getrennt voneinander aufbewahren lassen und dann völlig wirkungslos sind. Protein und Wirkungsgruppe vereinigen sich in stöchiometrischem Verhältnis zu einer relativ festen Verbindung, dem Ferment. Die Wirkungsgruppe des Fermentes, die im oxydierten Zustande eine gelbrote Farbe hat, ist identisch mit der Lactoflavinphosphorsäure (s. S. 178) (WARBURG). Wegen der Färbung der Wirkungsgruppe wurde dieses Ferment als *gelbes Oxydationsferment (Flavoprotein)* bezeichnet.

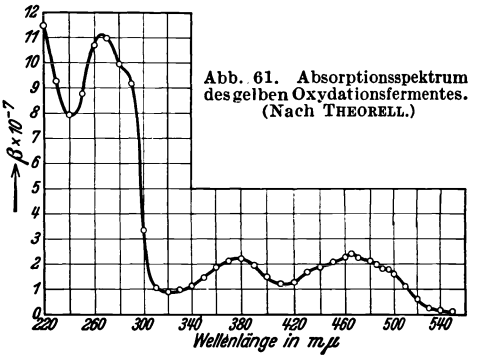


Abb. 61. Absorptionsspektrum des gelben Oxydationsfermentes. (Nach THEORELL.)

Die Wirkungsgruppe des gelben Fermentes ist ein Iso-Alloxazin-derivat. Sie kann reduziert werden und verliert dabei ihre Farbe; diese tritt nach Oxydation wieder auf. Die Oxydation kann schon durch molekularen Sauerstoff erfolgen, sie kann aber auch durch andere sauerstoffübertragende Stoffe bewirkt werden, z. B. durch Methylenblau, durch Methämoglobin oder auch durch das Häminsystem.

Es hat sich ergeben, daß dieses zuerst gefundene gelbe Oxydationsferment lediglich der Vertreter einer größeren Anzahl von Oxydationsfermenten ist, die alle nach dem gleichen Prinzip gebaut sind. Allerdings ist die prosthetische Gruppe dieser anderen gelben Fermente von derjenigen des „alten" gelben Fermentes unterschieden. Sie ist ein Dinucleotid aus Lactoflavinphosphorsäure und aus Adenylsäure, also ein Alloxazin-Adenin-Dinucleotid. Ihre nähere Konstitution ist noch nicht bekannt. Wahrscheinlich kommt im Gewebe primär nur die Dinucleotidform der prosthetischen Gruppe vor, so daß das alte gelbe Ferment als ein Abbauprodukt anzusehen ist.

Es sind bisher vier verschiedene Proteine bekannt, von denen sich das eine mit beiden Alloxazin-Nucleotiden, die drei anderen nur mit dem Alloxazin-Adenin-Dinucleotid zu Fermenten von spezifischer Wirkung vereinigen können. Damit sind also fünf verschiedene gelbe Fermente nachgewiesen. Ein weiteres von diesen verschiedenes ist die *Fumarathydrase*, welche Fumarsäure zu Bernsteinsäure hydriert, aber nicht mit der Succinodehydrase identisch ist. Ferner gehören zu den gelben Fermenten auch die *Diaphorasen* (s. S. 293).

Die Verschiedenheit der gelben Fermente erstreckt sich erstens auf das Oxydationsmittel, das durch sie reduziert und zweitens auf das Substrat, das von ihnen oxydiert wird. Die meisten von ihnen reagieren

direkt mit molekularem Sauerstoff, andere mit Sauerstoff unter Vermittlung des Cytochromsystems, wieder andere mit Methylenblau und anderen Farbstoffen und die Diaphorasen schließlich mit den Co-Dehydrasen I und II.

Für drei der gelben Fermente ist das Substrat der Dihydropyridinanteil der wasserstoffübertragenden Fermente, für ein viertes die unnatürliche Form der Aminosäuren. Es wird daher als *d-Aminosäureoxydase* bezeichnet (s. S. 366). Das fünfte ist das Ferment der Xanthinoxydation, die *Xanthinoxydase* (SCHARDINGER-Enzym). Das SCHARDINGER-Enzym kommt in der Milch, in Leber und Niere vor. Neben der Oxydation des Xanthins zu Harnsäure (s. S. 381) vermittelt es die Oxydation der Aldehyde zu den entsprechenden Säuren und wird deshalb auch als *Aldehydoxydase* bezeichnet. Als Wasserstoffüberträger dient dabei Methylenblau:

$$R \cdot CHO + H_2O + Mb = R \cdot COOH + Mb \cdot H_2.$$

ε) Die Verknüpfung der verschiedenen Fermentwirkungen.

Die voranstehenden Ausführungen über die gelben Fermente zeigen, daß sie bei bestimmten Reaktionen zwischen das Cytochromsystem bzw. den Sauerstoff und die Dehydrasen in die Übertragung des Wasserstoffs eingeschaltet sind. Ihre Oxydation kann schon durch reinen Sauerstoff, also auf chemischem Wege erfolgen, ihre Reduktion ist dagegen immer ein fermentativer Vorgang.

Die Zusammenhänge im einzelnen mag das folgende Beispiel erläutern. Die Wirkung des alten gelben Fermentes erstreckt sich auf die Oxydation der Hexosemonophosphorsäure in der Hefe. Die Bilanzgleichung dieses Vorganges ist

$$O_2 + R \cdot C\begin{matrix}O\\H\end{matrix} + H_2O = H_2O_2 + R \cdot COOH \qquad (a)$$

(Hexosemonophosphorsäure) (Phosphohexonsäure)

Aus Sauerstoff und Hexosemonophosphorsäure entsteht unter Aufnahme von Wasser Wasserstoffsuperoxyd und Phosphohexonsäure (s. S. 347f.). Hier erscheint also das von der WIELANDschen Theorie geforderte Wasserstoffsuperoxyd, aber nicht, wie die Theorie es verlangt, durch eine direkte Reaktion des molekularen Sauerstoffs. Versetzt man eine große Menge des wasserstoffübertragenden Fermentes mit einer äquivalenten Menge Hexosemonophosphorsäure, so oxydiert sein Phosphopyridinanteil (Py) die Hexosemonophosphorsäure zu Phosphohexonsäure und wird selbst zum Dihydropyridin (Py—H_2) reduziert:

$$Py + R \cdot C\begin{matrix}O\\H\end{matrix} + H_2O = Py \cdot H_2 + R \cdot COOH. \qquad (b)$$

Das hydrierte Pyridin ist aber nicht autooxydabel, d. h. es reagiert nicht direkt mit molekularem Sauerstoff, sondern kann nur durch Oxydationsmittel, die reaktionsfähiger sind als er, dehydriert werden. Diese Forderung erfüllt z. B. die Wirkungsgruppe des gelben Fermentes, das Alloxazinderivat (A)

$$A + Py \cdot H_2 = A \cdot H_2 + Py. \qquad (c)$$

Anders als das Dihydropyridinderivat ist das Dihydro-alloxazinderivat autooxydabel. Bei Gegenwart von molekularem Sauerstoff erfolgt also:

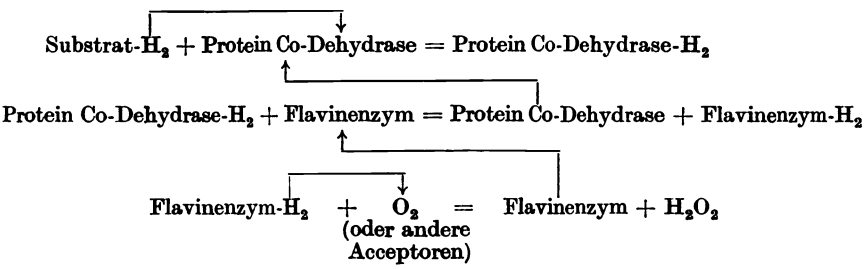
$$A \cdot H_2 + O_2 = A + H_2O_2. \qquad (d)$$

Addiert man die drei Gleichungen (b), (c) und (d), so fallen die katalytischen Reaktionen heraus und es bleibt die Gleichung (a) übrig.

Das Zusammenwirken der gelben Fermente mit den wasserstoffübertragenden Fermenten zeigt, worauf schon bei der Besprechung der

Dehydrasen hingewiesen wurde, daß bei der Oxydation auch eine katalytisch bedingte Veränderung des Wasserstoffs erfolgt. Aber die Wirkung der wasserstoffübertragenden Fermente ist keine „Dehydrasewirkung" im Sinne einer Aktivierung des Wasserstoffs, sondern eine Oxydation des Substrates durch Dehydrierung, und die Wirkung der gelben Fermente ist keine Oxydation des Substrates, sondern eine Reoxydation der wasserstoffübertragenden Fermente.

Das Ineinandergreifen der Wirkung der Co-Dehydrase und der Wirkgruppe der gelben Fermente läßt sich kurz wie folgt wiedergeben:



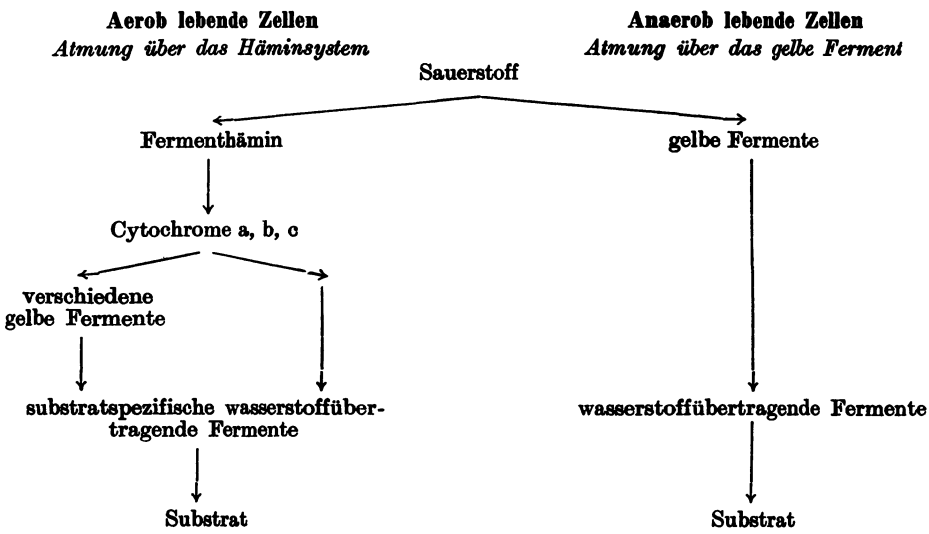
Bei der Oxydation der Hexosemonophosphorsäure z. B. übertragen hintereinander zwei N-haltige Ringe den Wasserstoff des Substrates auf molekularen Sauerstoff. Der zuerst von dem Pyridinteil des wasserstoffübertragenden Fermentes aufgenommene Wasserstoff wird an den Alloxazinring des gelben Fermentes abgegeben und von diesem an den molekularen Sauerstoff übertragen. Das dabei entstehende Wasserstoffsuperoxyd wird also *nicht* im Sinne der Dehydrierungstheorie durch eine direkte Reaktion von „aktiviertem" Wasserstoff mit molekularem Sauerstoff gebildet.

Die Funktion des gelben Fermentes kann sich aber auch an die Häminkatalyse anschließen. Das ist wahrscheinlich in der Hefe der Fall. Bei einer solchen Oxydation erstreckt sich die Wirkung der Fermente nach zwei Richtungen, sie besteht erstens in der Weiterreichung der Sauerstoffwirkung in der Kette: molekularer Sauerstoff → Fermenthämin → Cytochrome und zweitens in der Übergabe des Wasserstoffs über das wasserstoffübertragende Ferment an das gelbe Ferment. Es wurde gezeigt, daß das dreiwertige Eisen des Atmungsfermentes im Vergleich zum molekularen Sauerstoff sehr rasch mit dem gelben Ferment reagiert. Ob aber die Häminkatalyse immer und zwangsläufig über das gelbe Ferment geht, ist damit noch nicht geklärt.

Anscheinend sind gelbe Fermente auf jeden Fall notwendig, um die Oxydation des Dihydropyridinanteils der wasserstoffübertragenden Fermente durchzuführen. Die Reaktion zwischen den hydrierten Co-Dehydrasen und dem Cytochromsystem kann sich offenbar nur durch die gleichzeitig von VON EULER und von GREEN entdeckte *Diaphorase* (oder *Co-Enzymfaktor*) vollziehen. Wahrscheinlich gibt es zwei verschiedene Diaphorasen, von denen die eine die Co-Dehydrase I (Co-Zymase), die zweite die Co-Dehydrase II reoxydiert. Ob der Organismus außer den Diaphorasen auch noch andere Einrichtungen zur Reoxydation der wasserstoffübertragenden Fermente heranzieht, ist im Augenblick noch nicht zu übersehen.

Die Primärreaktion bei der Atmung aerober Zellen ist immer die Oxydation des zweiwertigen Fermenteisens zum dreiwertigen Eisen durch molekularen Sauerstoff. Diese Reaktion ist unspezifisch. Die Spezifität der Zellatmung, d. h. die Fähigkeit der Zellen, nur bestimmte Brennstoffe zu oxydieren, beruht auf der Zwischenschaltung verschiedener wasserstoffübertragender Fermente, die direkt oder durch Vermittlung der verschiedenen gelben Fermente mit dem Eisensystem reagieren. Die direkte Reaktion mit dem Cytochromsystem haben die cofermentfreien Dehydrasen, über gelbe Fermente reagieren die cofermenthaltigen Dehydrasen.

Es ergeben sich demnach verschiedene Wege der Sauerstoffatmung im Gewebe, die sich ganz schematisch vielleicht folgendermaßen zusammenstellen lassen:



Den Grund für die Existenz einer derartig langen Reaktionskette bei der Übertragung des Wasserstoffs wird man im folgenden sehen können: Bei der Oxydation von 1 Mol H_2 durch $^1/_2$ Mol O_2 zu H_2O wird eine Energiemenge von 68000 cal frei. Bei der chemischen Oxydation tritt diese schlagartig auf und wird als Wärme freigesetzt. Daran hat der lebendige Organismus kein Interesse, im Gegenteil diese Art der Energieentspannung wäre für ihn äußerst nachteilig. Durch die außerordentlich lange Reaktionskette bei der biologischen Oxydation wird deshalb der zeitliche Verlauf der Oxydation verlängert und die Energieentspannung auf eine so große Zahl von Reaktionsgliedern verteilt, daß die freiwerdende Energie für die Zelleistungen nutzbar gemacht werden kann und nur noch zum Teil als Wärme verloren geht.

ζ) Die Bedeutung der C_4-Dicarbonsäuren bei der Gewebsatmung.

Als *wasserstoffübertragende Gewebsbestandteile* kommen auch noch andere reversible Redoxysteme in Betracht, wie z. B. Glutathion oder Vitamin C; ob diese eine substratspezifische Wirkung haben, ist nicht bekannt, aber kaum wahrscheinlich. Fernerhin ist es wahrscheinlich außerordentlich wichtig, daß Stoffwechselzwischenprodukte der verschiedensten Art als

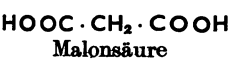
Wasserstoffacceptoren dienen können und damit den bei der Dehydrierung anderer Körperbausteine freiwerdenden Wasserstoff intermediär aufzunehmen vermögen.

Die Existenz einer außerordentlich wirksamen Succinodehydrase (s. S. 283) im Gewebe ist für SZENT-GYÖRGYI der Anlaß gewesen, dem Substrat dieses Fermentes, der Bernsteinsäure, im oxydativen Stoffwechsel der Kohlehydrate im Gewebe eine besondere Rolle beizumessen und in der Reaktion

$$\text{Bernsteinsäure} \underset{+2H}{\overset{-2H}{\rightleftharpoons}} \text{Fumarsäure}$$

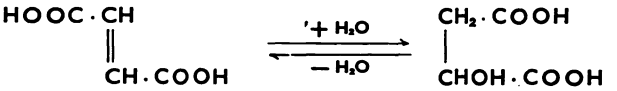
ein Zwischenglied des Wasserstofftransportes zu sehen. Nach dieser Vorstellung nimmt die Fumarsäure den bei der Dehydrierung eines Substrates freiwerdenden Wasserstoff auf, wodurch sie zu Bernsteinsäure wird; die Bernsteinsäure gibt den Wasserstoff an das Cytochromsystem ab. Ein Beweis für diesen Mechanismus wird darin gesehen, daß die der Bernsteinsäure nahe verwandte Malonsäure, wohl weil sie die Bernsteinsäure vom Ferment verdrängt, die Succinodehydrase spezifisch zu hemmen vermag.

Bernsteinsäure



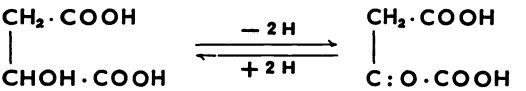
Malonsäure

Mit der Wirkung der Succinodehydrase hängt aber offenbar noch die Wirkung zweier weiterer Fermente zusammen. Es sind dies die *Fumarase* und die *Malicodehydrase*. Die Fumarase katalysiert die Anlagerung von Wasser an die Fumarsäure und wandelt sie in Äpfelsäure (Acid. malicum) um:



Fumarsäure — Äpfelsäure

Die Malicodehydrase katalysiert die Umwandlung der Äpfelsäure in Oxalessigsäure und umgekehrt:

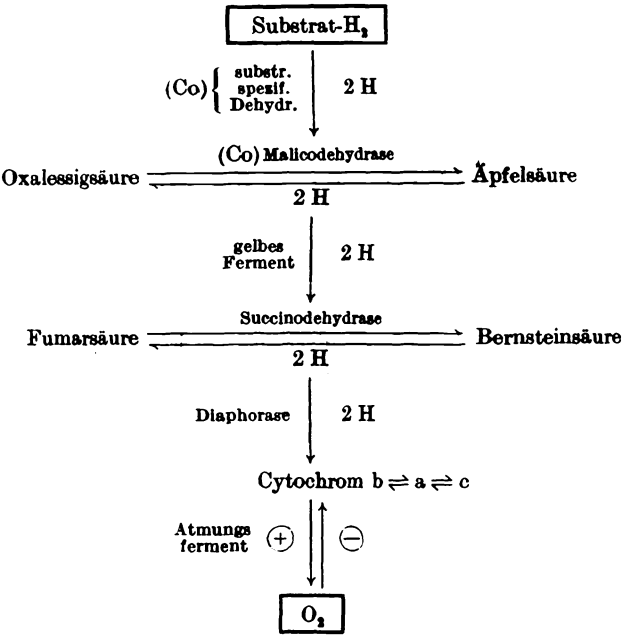


Äpfelsäure — Oxalessigsäure

Die Oxalessigsäure ist ein außerordentlich wirksamer Wasserstoffacceptor der Zelle. Nach SZENT-GYÖRGYI sind in der Zelle bei der *Oxydation der Kohlehydrate* (und zwar beim oxydativen Abbau der Triosephosphorsäure, s. S. 348 und nur bei dieser) die beiden Systeme Bernsteinsäure—Fumarsäure und Äpfelsäure—Oxalessigsäure in ihrer Wirkung miteinander verknüpft und in das ganze System der Oxydation eingeschaltet. Es wird demnach der Wasserstoff des Substrates von einer substratspezifischen Dehydrase durch deren Co-Dehydraseanteil übernommen und dann die hydrierte Co-Dehydrase von ihrem substratspezifischen Protein abgespalten. Die hydrierte Co-Dehydrase vereinigt sich mit einem anderen spezifischen Fermentprotein, durch dessen Vermittlung

sie ihren Wasserstoff an die Oxalessigsäure abgibt. Die entstandene Äpfelsäure wird durch die Malicodehydrase dehydriert, und dadurch die Oxalessigsäure regeneriert. Der freigewordene Wasserstoff wird auf die Fumarsäure übertragen und dadurch die Bernsteinsäure zurückgebildet. Da die Succinodehydrase ohne Co-Ferment wirksam ist, soll die Rolle des Wasserstoffüberträgers zwischen der Malico- und der Succinodehydrase nicht durch eine Co-Dehydrase sondern durch ein gelbes Ferment erfolgen. Im ganzen ergibt sich also etwa der folgende Reaktionsverlauf:

Schema der biologischen Oxydation nach SZENT-GYÖRGYI.



η) Andere Desmolasen.

Die Desmolyse ist im vorstehenden weitgehend der biologischen Oxydation gleichgesetzt worden. Das ist aber nur teilweise richtig. Auch in Abwesenheit von Sauerstoff finden desmolytische Vorgänge statt, und zwar nicht nur in niederen anaerob lebenden Organismen sondern in jeder Zelle auch der höchstentwickelten Lebewesen. Der Abbau sehr vieler Brennstoffe wird durch anaerobe desmolytische Prozesse eingeleitet, und der eigentliche oxydative, mit Sauerstoffverbrauch verbundene Endabbau folgt erst sekundär. Die anaerob erfolgenden Abbaureaktionen bezeichnet man als *Gärungen*, indem man die Bezeichnung der bekanntesten dieser Stoffwechselvorgänge, der Hefegärungen verallgemeinert. Auch bei den Gärungen findet aber unter dem Bilde der Dehydrierung eine Oxydation von Brennstoffen statt. Da jedoch der Sauerstoff, der Wasserstoffacceptor der normalen Atmung, fehlt, müssen andere Gewebsbestandteile als Wasserstoffacceptoren herangezogen werden. Von diesen kommen das Glutathion oder das Vitamin C höchstens vorübergehend als Überträger (s. S. 294) in Frage, da ihre Konzentration begrenzt

ist, ihre Leistungsfähigkeit also bald erschöpft sein würde. Der Organismus benutzt deshalb als Wasserstoffacceptoren entweder die gleichen Stoffe, die oxydiert werden sollen — von ein und derselben Substanz wird ein Teil oxydiert und eine äquivalente Menge reduziert — oder es dient als Wasserstoffacceptor des bei der Dehydrierung der einen Substanz frei werdenden Wasserstoffs ein anderer Körperbaustein. Derartige Abbauvorgänge verlaufen also als *gekoppelte Oxydoreduktionen*. Die bekannteste derartige Reaktion ist die CANNIZZAROsche *Umlagerung* der Aldehyde, die rein chemisch, die aber auch fermentativ bedingt sein kann. Von zwei Molekülen des gleichen oder verschiedener Aldehyde nimmt eines den Wasserstoff, das andere den Sauerstoff eines Wassermoleküls auf, und es entstehen äquivalente Mengen von Säure und von Alkohol *(Dismutation* s. S. 38).

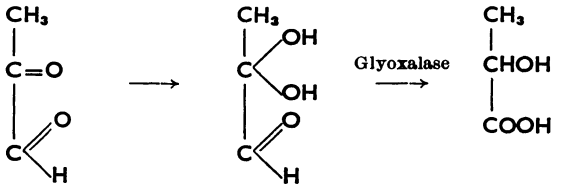
Die Dismutation wird durch Fermente bewirkt, die man als *Aldehydmutasen* bezeichnet. Diese Mutasen werden erst durch Co-Zymase zu ihrer Wirkung befähigt. Die übrigen bisher bekannten Co-Fermente sind wirkungslos. Wahrscheinlich vollzieht sich die Wirkung der Co-Zymase in Verbindung mit der Aldehydmutase in der Weise, daß zunächst ein Aldehydmolekül oxydiert und dann ein zweites reduziert wird, etwa nach dem Schema

$$R \cdot CHO + H_2O + Co = R \cdot COOH + CoH_2$$
$$CoH_2 + R \cdot CHO = Co + R \cdot CH_2OH$$

Durch eine aus der Leber gewonnene Aldehydmutase kann die Umsetzung einer größeren Reihe von Aldehyden nach dem vorstehenden Schema bewirkt werden. Außer dieser sind noch andere Mutasen beschrieben worden, die für den intermediären Stoffwechsel von großer Bedeutung sind, so eine *Triosephosphatmutase*, welche Triosephosphorsäure zu Phosphoglycerinsäure und Glycerinphosphorsäure dismutiert (s. S. 339) und die ebenfalls die für den Abbau der Kohlehydrate überaus wichtige Umsetzung zwischen Triosephosphorsäure und Brenztraubensäure bewerkstelligen kann (s. S. 343). Auch Reaktionen zwischen Aldehyden und Ketosäuren können nach dem allgemeinen Schema

$$R \cdot CHO + R_1 \cdot CO \cdot COOH + H_2O = R \cdot COOH + R_1 \cdot CHOH \cdot COOH$$

durchgeführt werden.

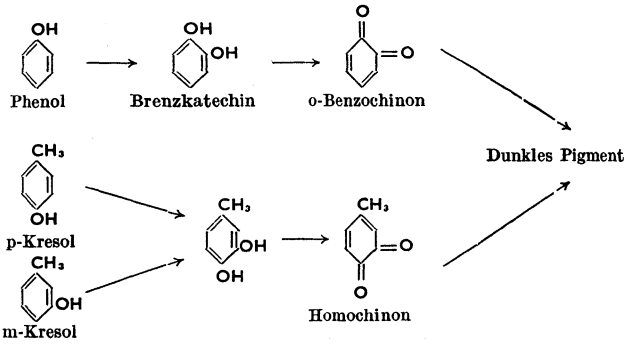


Methylglyoxal Methylglyoxalhydrat Milchsäure

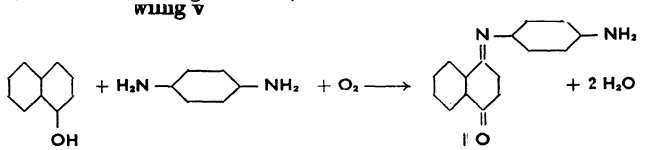
Formal ähnlich den Dismutationen verlaufen Oxydoreduktionen im Rahmen des gleichen Moleküls, wie die durch die *Glyoxalase* bewirkte Umwandlung des Methylglyoxals in Milchsäure. Das Ferment wird auch als *Ketonaldehydmutase* bezeichnet. Es kommt in fast allen tierischen und pflanzlichen Geweben vor. Seine biologische Bedeutung ist noch ebenso unklar wie die Stellung des Methylglyoxals im Stoffwechsel (s. S. 337 u. 343).

ϑ) Oxydasen.

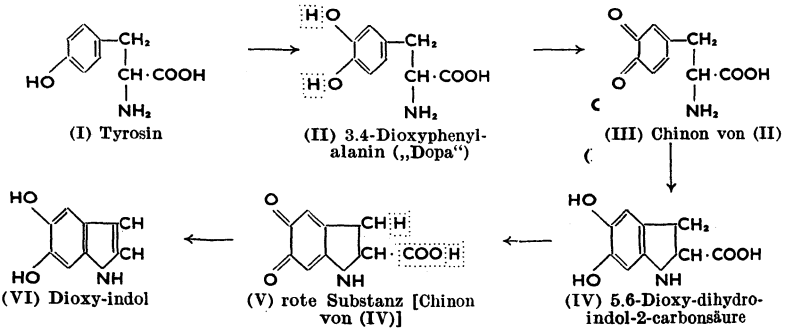
Es sind eine ganze Reihe von Typen oxydierender Fermente, sog. *Oxydasen*, beschrieben worden, die ihre katalytischen Wirkungen lediglich in Gegenwart von Sauerstoff, nicht aber von anderen Wasserstoffacceptoren, wie etwa Methylenblau, vollziehen. Zu ihnen gehört das oben schon näher besprochene sauerstoffübertragende Ferment der Zellatmung (s. S. 284ff.). Weiterhin gehören in diese Gruppe Fermente, durch die ein- und zweiwertige Phenolderivate in Farbstoffe umgewandelt werden. Man spricht deshalb auch von *Phenoloxydasen* und unterscheidet *Mono-* und *Polyphenoloxydasen*. Ihre Wirkungsweise ergibt sich aus folgenden Beispielen:



Ein Sonderfall der Wirkung des Atmungsfermentes ist die *Indophenolblausynthese*. Es ist erwiesen (KEILIN), daß zur Indophenolblausynthese auch die Mitwirkung des Cytochroms notwendig ist. Das Indophenolblau entsteht aus α-Naphthol und p-Phenylendiamin. Diese Reaktion, die auch freiwillig verläuft, wird durch das Ferment wesentlich beschleunigt.



Die *Tyrosinase*, ein in Pflanzen und in wirbellosen Tieren vorkommendes Ferment, das aus Tyrosin ein schwarzes Melanin bildet, ist eine Monophenoloxydase, deren Wirkung allerdings nicht spezifisch auf Tyrosin gerichtet ist, sondern sich auch auf andere Monophenole und einige Diphenole erstreckt. Die chemischen Umsetzungen dabei sind recht verwickelt und zum Teil noch nicht aufgeklärt. Nach RAPER besteht der folgende Reaktionsmechanismus:



Das erste sichtbare Zeichen der Farbstoffbildung ist eine rote Substanz, die dann weiter in das Melanin umgewandelt wird. Lediglich die Bildung dieses roten Farbstoffes ist fermentativ bedingt, die Umwandlung in das eigentliche Melanin erfolgt spontan ohne

Beteiligung von Fermenten. Die erste Stufe der Reaktion ist die Umwandlung des Tyrosins (I) in das Dioxy-phenylalanin (II), aus dem durch Dehydrierung an den phenolischen Gruppen zuerst das entsprechende Chinon (III), dann unter Ringschluß und Überführung des frei werdenden Wasserstoffs an die Chinonsauerstoffe ein hydriertes, phenolisches Indolderivat entsteht (IV). Dieses wird erneut dehydriert und bildet das Chinon (V), das für identisch gehalten wird mit dem durch die Fermentwirkung gebildeten roten Farbstoff. Nach Decarboxylierung unter Wanderung des Wasserstoffs entsteht das Dioxyindol (VI), und aus diesem schließlich in noch unbekannter Weise unter Abgabe von zwei Wasserstoffen und Aufnahme von einem Sauerstoff das Melanin.

Das beim oxydativen Abbau des Tyrosins entstehende Dioxyphenylalanin (Dopa) hat man für die Muttersubstanz des Pigmentes der Haut gehalten, weil in Lösungen dieser Aminosäure eingelegte frische Hautstückchen sich braun pigmentieren. Ob die Pigmentbildung in der Haut wirklich auf diesem Wege erfolgt und ob dabei eine besondere „Dopaoxydase" wirksam ist, ist nicht sichergestellt.

Es sind zwei Polyphenoloxydasen bekannt geworden. Die o-Polyphenolase oxydiert mit besonderer Leichtigkeit Brenzkatechin, aber auch einwertige Phenole, Tyrosin, Adrenalin und viele andere Stoffe werden umgesetzt. Die Spezifität des Fermentes ist also nicht sehr groß. Die p-Polyphenolase ist auf p-Diphenole eingestellt.

Die Phenoloxydasen sind besonders in Pflanzen weit verbreitet. Auf sie geht z. B. die Schwarzfärbung mancher längere Zeit lagernder oder gestoßener Früchte zurück. Die Entwicklung dieser Verfärbung wird in den frischen Früchten wahrscheinlich zunächst verhindert durch die Ascorbinsäure, die als reversibles Redox-System die entstehenden Chinone immer wieder in Phenole zurückverwandelt.

Die Phenoloxydase und die p-Polyphenoloxydase sind Kupfer-Proteide.

ι) Peroxydase und Katalase.

Zum Abschluß der Besprechung der Oxydationsfermente müssen noch zwei besondere Fermente von spezifischer Wirkung aufgeführt werden, die ebenso wie das sauerstoffübertragende Ferment der Atmung häminhaltig sind. Es sind die *Peroxydase* und die *Katalase*.

Die *Peroxydase*wirkung erstreckt sich im wesentlichen auf aromatische Stoffe, aus denen durch Dehydrierung Chinone gebildet werden können. Der dabei mobilisierte Wasserstoff wird auf Sauerstoff übertragen, den die Peroxydasen aus Peroxyden in Freiheit setzen.

Auch Hämoglobin hat eine peroxydatische Wirkung. Man macht von ihr z. B. Gebrauch beim Nachweis der unter pathologischen Verhältnissen auftretenden Ausscheidung von rotem Blutfarbstoff im Harn. Benzidin oder Guajakharz werden in Gegenwart eines Peroxyds (H_2O_2 oder verharztem Terpentinöl) durch Hämoglobin zu einem grünen bzw. blauen Farbstoff oxydiert.

Die Wirkung der eigentlichen Peroxydasen ist derjenigen des Hämoglobins weit überlegen. Außerdem ist die katalytische Eigenschaft des Hämoglobins thermostabil, also keine Fermentwirkung; man spricht daher auch von einer *pseudoperoxydatischen Wirkung*. Die Spektralanalyse zeigt, daß die Peroxydase häminhaltig ist (R. Kuhn). Das Hämin ist wahrscheinlich mit dem Bluthämin identisch. Für die hohe spezifische Wirkung des Peroxydasehämins — es ist etwa eine millionmal wirksamer als freies Hämin — ist daher wohl ein spezifischer Träger der Wirkungsgruppe verantwortlich zu machen.

Peroxydasen finden sich vor allem in pflanzlichen Zellen, jedoch sind auch tierische Peroxydasen (Leukocyten) bekannt. Die Bedeutung der Peroxydasen für den Stoffwechsel ist noch unklar. Es liegen Anhaltspunkte dafür vor, daß sie in niederen Zellen, die bei der Atmung in Sauerstoff Wasserstoffsuperoxyd bilden, dieses zerlegen und den Sauerstoff auf oxydable Stoffe übertragen können.

Die Wirkung der *Katalase*, Zerlegung von Wasserstoffsuperoxyd in Wasser und in Sauerstoff, ist schon mehrfach erwähnt worden (s. S. 106). Ihre physiologische Bedeutung könnte bei niederen Organismen derjenigen

der Peroxydase entsprechen. Aber auch in fast allen Zellen von pflanzlichen und tierischen Organismen kommt das Ferment vor, besonders reichlich im Blut und in der Leber der Wirbeltiere. Wozu sie in aerob lebenden Zellen dient, ist noch nicht sicher bekannt, da ja keine Anhaltspunkte dafür vorliegen, daß bei der physiologischen Atmung Wasserstoffsuperoxyd gebildet wird. BINGOLD hat gefunden, daß in Abwesenheit von Katalase Hämoglobin durch Wasserstoffsuperoxyd rasch in Pentdyopent (s. S. 104) verwandelt wird. Die Katalase soll den Blutfarbstoff gegen eine derartige Umwandlung durch etwa entstehendes Wasserstoffsuperoxyd schützen.

Auch die Katalase ist ähnlich wie die Peroxydase ein Häminderivat, und zwar ist ihre wirksame Gruppe anscheinend ebenfalls mit dem Bluthämin identisch (ZEILE). Sie ist mit einem Eiweißkörper vereinigt, dessen Molekulargewicht etwa 250000 beträgt (SUMNER). Normales Bluthämin hat auch geringe katalatische Wirkung, sie steht aber größenordnungsmäßig zur Wirkung der Katalase im gleichen Verhältnis wie seine peroxydatische Wirkung zur Aktivität der Peroxydase.

Schrifttum.

BAMANN, E. u. K. MEYRBÄCK: Die Methoden der Fermentforschung. Leipzig 1940. — BERSIN, TH.: Kurzes Lehrbuch der Enzymologie. 2. Aufl. Leipzig 1939. — HALDANE, J. S. B. u. K. H. STERN: Allgemeine Chemie der Enzyme. Dresden 1932. — KARRER, P.: Über die Chemie der Flavine. Erg. Vitamin- u. Hormonforsch. **2** (1939). — MITTASCH, A.: Über katalytische Verursachung im biologischen Geschehen. Berlin 1935. — NORD, F. F. u. R. WEIDENHAGEN: Handbuch der Enzymologie. Leipzig 1940. — OPPENHEIMER, K.: Die Fermente und ihre Wirkungen. Leipzig 1924 u. Ergänzungswerk. — SZENT-GYÖRGYI, A. v.: Studies on biological oxydation and some of its catalysts. Acta litt. reg. Univ. Hung. Franc.-Joseph. **9**, 1, Sect. Med. Budapest u. Leipzig 1937. — THUNBERG, TH.: Biologische Aktivierung, Übertragung und endgültige Oxydation des Wasserstoffs. Erg. Physiol. **39** (1937). — WALDSCHMIDT-LEITZ, E.: Die Enzyme. Braunschweig 1926. — WARBURG, O.: Chemische Konstitution von Fermenten. Erg. Enzymforsch. **7**, 210 (1939).

IV. Der Stoffwechsel.

A. Verdauung und Resorption.

a) Vorbemerkungen.

Jede für die Ernährung eines Lebewesens ausreichende Nahrung muß eine große Zahl verschiedener Stoffe enthalten. Von diesen ist in voranstehenden Kapiteln berichtet worden. Viele dieser Stoffe werden dem Körper in der Nahrung in hochmolekularer Form angeboten und sind deshalb nicht oder nur sehr schwer löslich, so daß sie nicht ohne vorhergehende Umwandlung in den Körper aufgenommen werden können. Zudem haben viele einen strukturellen Aufbau, der dem biochemischen Bau der Zellsubstanzen nicht entspricht, sie sind körperfremde Stoffe und müssen deshalb durch geeignete Umformung so vorbereitet werden, daß aus ihnen die spezifischen Körperbausteine gebildet werden können. Diese Vorbehandlung und Umformung wird durch die Vorgänge der Verdauung durchgeführt oder vorbereitet: durch hydrolytische fermentative Prozesse werden aus hochmolekularen niedermolekulare Stoffe, z. B. aus den Polysacchariden Monosaccharide, aus Eiweißkörpern Aminosäuren, aus Fetten Fettsäuren und Glycerin. Die Spaltstücke sind entweder wasserlöslich und deshalb ohne weiteres zur Resorption, d. h. zur Aufnahme aus dem Verdauungskanal ins Körperinnere geeignet, oder sie werden durch besondere Umsetzungen resorptionsfähig gemacht. Die niedermolekularen resorbierten Spaltprodukte können nach ihrem Durchtritt durch die Darmwand wieder zu hochmolekularen Körperbausteinen zusammengesetzt werden, die, das gilt besonders für Eiweißkörper und Fette, für jede Tierart, ja vielleicht für jeden Organismus die ihm eigentümliche spezifische Struktur haben. Die auf die Resorption vorbereitenden Abbauvorgänge im Darm, die Resorption selber und den Aufbau körpereigener Stoffe aus den resorbierten Spaltstücken bezeichnet man als *Assimilation*.

Die Verdauung spielt sich ab als enges *Miteinanderwirken chemischer und mechanischer Vorgänge*. Hier sollen nur die chemischen Verdauungsprozesse näher behandelt werden. Die motorischen Vorgänge und die Gesetzmäßigkeiten bei der Sekretion der Verdauungssäfte werden in den Lehrbüchern der Physiologie ausführlich behandelt und deshalb hier nur gestreift. Es ist für den Ablauf der Verdauung von allergrößter Wichtigkeit, daß die mechanischen Vorgänge die chemischen, und die chemischen Prozesse die Bewegungsabläufe weitgehend beeinflussen und regeln. Dazu kommt noch der Einfluß, den Art, Zusammensetzung und Zubereitung der Nahrungsmittel sowohl auf die motorische als auch auf die sekretorische Funktion des Verdauungskanals und auf die Zusammensetzung der Sekrete haben.

Die feste Nahrung wird durch den Kauapparat zerkleinert, in der Mundhöhle durch das Zusammenwirken der Kaumuskulatur und der Muskeln der Zunge, der Backen und der Lippen mit den fermenthaltigen

Sekreten der Mundspeicheldrüsen innig vermischt und in einen ziemlich gleichförmigen Brei verwandelt. Dieser Brei wird zu Bissen geformt. die gegen den weichen Gaumen gedrückt werden und durch Berührung gewisser Schluckstellen selber ihre weitere, nunmehr völlig unwillkürlich verlaufende Fortbewegung im Verdauungskanal reflektorisch auslösen. Die Bewegung dabei ist eine peristaltische, d. h. über den Verdauungsschlauch laufen hintereinander eine Erschlaffung und eine Kontraktion der Muskulatur der Wandung, so daß durch die Aufeinanderfolge von Erschlaffung und Kontraktion eine Bewegungswelle entsteht, durch die der Inhalt des Rohres fortlaufend weitergeschoben wird.

Während der Fortbewegung der Speise im Verdauungskanal wirken nacheinander verschiedene Verdauungssekrete auf sie ein. Magensaft, Darmsaft und Pankreassaft enthalten neben dem Mundspeichel die wirksamen Fermente der Verdauung und führen den Abbau der Nahrungsstoffe so weit, wie er durch hydrolytische Spaltungen geführt werden kann. In den oberen Abschnitten des Darmkanals setzt, während die Verdauungsprozesse noch weiter gehen, bereits die Resorption der Spaltprodukte ein. In den Endabschnitten des Darmes, die dicht mit Bakterien besiedelt sind, werden durch die von ihnen verursachten Fäulnisvorgänge aus einigen der unresorbierbaren oder noch nicht resorbierten Inhaltsstoffe des Darmes charakteristische Umwandlungsprodukte gebildet. Durch die Fäulnisvorgänge und durch die zunehmende Wasserresorption wird der Darminhalt allmählich eingedickt und in den Kot verwandelt, der schließlich durch den After entleert wird.

Sowohl Chemismus als auch Motorik der Verdauung können durch eine Reihe von Reizen reflektorisch in Gang gesetzt und beeinflußt werden: 1. Die Berührung der Schleimhäute mit der Nahrung ist einer der Reize, der ihre spezifischen Funktionen auslöst. 2. Weiterhin kann die Auslösung durch reflektorische Vorgänge besonderer Art erfolgen. Prozesse in den höheren Abschnitten des Verdauungsweges können so in den tieferen die Sekretbildung anregen, so daß der Speisebrei, wenn er diese Teile erreicht, bereits das für seine Weiterverarbeitung nötige Sekret vorfindet. 3. Schließlich sind für die Sekretion des Speichels und des Magensaftes *psychische Faktoren* von größter Bedeutung. Geruch und Anblick der Speise sowie irgendwelche Umstände, die die Nahrungsaufnahme zu begleiten pflegen, werden durch die Funktion nervöser Zentren der Nahrungszufuhr so weitgehend zugeordnet, daß diese Faktoren schon allein auch ohne gleichzeitige Verabreichung von Speise die Sekretion der erwähnten Verdauungssäfte reflektorisch auslösen können. Man bezeichnet diese Reflexe als *bedingte Reflexe.* Alle Reize, die die Tätigkeit der Verdauungsorgane beeinflussen, werden ihnen durch Nerven des autonomen Systems zugeleitet.

Die Sekretion der Verdauungssäfte mit ihren spezifischen Bestandteilen erfolgt nicht durch einfache Filtration aus dem Blutplasma, sondern durch eine aktive Tätigkeit der Drüsenzellen. Das histologische Bild der Drüsenzellen erfährt während der Sekretabgabe bemerkenswerte Veränderungen. Abb. 62 zeigt die verschiedenen Funktionsstadien der ruhenden und der tätigen Drüse in einer einzigen Drüsenalveole schematisch nebeneinander dargestellt. Die ruhende Zelle ist mit Granulis angefüllt *(Sekretgranula),* die von der tätigen Zelle in das Drüsenlumen abgegeben werden und dort zerfallen. Sie enthalten wahrscheinlich die spezifischen Sekretbestandteile, in erster Linie also die Fermente. In einer Drüse, die tätig gewesen ist, sind keine Granula mehr vorhanden, ihr Sekret ist außerordentlich arm an spezifischen Stoffen. Während der

Ruhe erfolgt die Neubildung der Granula. Für die aktive Tätigkeit der Drüsen spricht auch die Tatsache, daß der in den Drüsenausführungsgängen gemessene Sekretionsdruck viel höher ist als der Blutdruck. Fügen wir noch hinzu, daß die für jedes Drüsensekret typischen Bestandteile (bestimmte Eiweißstoffe und Fermente) im Blute gar nicht vorkommen und die verschiedenen Ionen in den Verdauungssäften gewöhnlich in ganz anderen Konzentrationen enthalten sind als im Blute, so haben wir die Hauptbeweise für die Annahme, daß die Sekretbildung einer aktiven Drüsentätigkeit bedarf. Dazu kommt noch, daß die tätige Drüse einen merklich höheren Sauerstoffverbrauch und eine größere Durchblutung hat als die ruhende, daß also ihr Stoffwechsel während der Tätigkeit erhöht ist. Die Energielieferung erfolgt (wenigstens bei den Speicheldrüsen) auf Kosten von Kohlehydraten.

Die Untersuchung der sekretorischen Tätigkeit der Verdauungsdrüsen läßt sich experimentell auf drei Wegen durchführen: 1. Durch *Anlage von Fisteln* und Ableitung der Sekrete nach außen. 2. Am Magen durch *Anlage eines kleinen Magens* nach PAWLOW: Unter Erhaltung der Gefäß- und Nervenversorgung wird ein kleiner Teil des Magens durch Naht abgeteilt, eröffnet und mit einer Öffnung der Bauchhaut vernäht. Am Darm kann man eine Darmschlinge beiderseits aus dem Zusammenhang mit dem Darm trennen, die Darmenden durch Naht wieder vereinigen und die abgetrennte Darmschlinge auf verschiedene Weise durch die Bauchhaut nach außen münden lassen. 3. Als dritte Methode dient die *„Scheinfütterung"*. Bei Versuchstieren wird die Speiseröhre durchtrennt und beide Öffnungen in die Haut eingenäht. Das aufgenommene Futter gelangt dann niemals in den Magen, sondern fällt aus der oberen Öffnung immer wieder heraus. Die Tiere müssen durch die Öffnung des unteren Speiseröhrenabschnittes künstlich ernährt werden. Gelegentlich müssen auch beim Menschen bei krankhaften Veränderungen am Verdauungskanal Fisteln der Speiseröhre, des Magens oder des Darmes angelegt werden. Mit all diesen Methoden, die durch gelegentliche Beobachtungen am Menschen ergänzt werden, sind an Versuchstieren die wichtigsten Aufschlüsse über die sekretorische Tätigkeit der Verdauungsdrüsen erhalten worden.

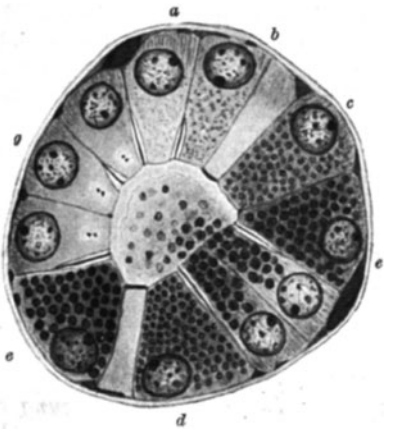


Abb. 62. Albuminöse Drüse einer menschlichen Wallpapille. Schematische Darstellung verschiedener Phasen der Funktion, die in der Reihenfolge *a* bis *g* aufeinander folgen. Die in *f* austretenden Granula bewahren zunächst Form und Färbbarkeit und lösen sich dann auf. (Nach K. W. ZIMMERMANN.)

b) Der Speichel.

Der menschliche und der tierische Speichel ist eine opalescierende, fadenziehende Flüssigkeit, in der abgestoßene Epithelien der Mundschleimhaut, Leukocyten, Lymphocyten sowie Bakterien suspendiert sind. Die Lymphocyten stammen aus dem lymphatischen Rachenring, man bezeichnet sie zusammen mit den Leukocyten als *„Speichelkörperchen"*. Der Speichel wird in den drei großen Speicheldrüsenpaaren der Mundhöhle: Parotis, Submaxillaris und Sublingualis sowie in den

zahlreichen kleinen Drüsen der Mundhöhle gebildet. Funktionell und histologisch sind zu unterscheiden die *Eiweißdrüsen*, die *Schleimdrüsen* und die *gemischten Drüsen*. Die Eiweißdrüsen bilden wenig Mucin (s. unten) und viel sonstige Eiweißkörper, die Schleimdrüsen gerade umgekehrt viel Mucin und wenig sonstiges Eiweiß, die gemischten Drüsen nehmen eine Zwischenstellung ein. Die Parotis ist eine seröse Drüse, Submaxillaris und Sublingualis sind gemischt, die erste überwiegend serös, die letzte vorwiegend mukös. Die Parotis ist die Hauptbildungsstätte der Fermente des Speichels.

Die *Zusammensetzung des Speichels* läßt sich kaum eindeutig bestimmen, da sie von der physikalischen und chemischen Beschaffenheit der aufgenommenen Nahrung sowie von den sonstigen die Schleimhaut treffenden Reizen abhängt. Aus dem gleichen Grunde ist auch die in 24 Stunden abgesonderte Speichelmenge starken Schwankungen unterworfen. Als mittlere Werte aufzufassende Zahlen enthalten die Tabellen 48 und 49.

Tabelle 48.
Speichelzusammensetzung.

1000 Teile Speichel enthalten	
Wasser	994,7
Feste Stoffe	5,3
davon organisch .	3,2
anorganisch	1,8

Tabelle 49. Ionale Zusammensetzung des Speichels nach Becks.

100 ccm Speichel enthalten mg			
HCO_3	93,16	Cl	74,68
K.	55,89	PO_4	13,18
Ca	12,13	CNS	30,9
Mg	1,29		

Die *Gefrierpunktserniedrigung* beträgt etwa 0,2—0,4°, ist also wesentlich kleiner als die des Blutes. Die *Reaktion* des Speichels ist mit ph-Werten von 6—7 meist neutral oder ganz schwach sauer, jedoch kommt gelegentlich auch schwach alkalische Reaktion vor. Das *spezifische Gewicht* liegt zwischen 1,002 und 1,008. Die tägliche *Speichelmenge* dürfte beim Menschen in 24 Stunden etwa 1 Liter betragen. Die starken Unter-

Tabelle 50. Speichelmenge, -beschaffenheit und -zusammensetzung unter verschiedenen Bedingungen.

Substanz	Speichelmenge in ccm/min.	Viscosität[1]	Trocken-substanz in %	Organische Substanz in %	Asche in %
Fleisch	1,1	2′53″	1,277	0,956	0,321
Milch	2,4	3′51″	1,416	0,987	0,429
Weißbrot	2,2	1′35″	0,969	0,591	0,377
Zwieback	3,0	1′16″	1,433	0,967	0,466
Fleischpulver . . .	4,4	4′15″	1,486	0,869	0,617
Sand	1,9	13″	0,483	0,133	0,350
0,5% HCl	4,3	10″	0,781	0,187	0,504
Dest. Wasser . . .	0	—	—	—	—

schiede in chemischer Zusammensetzung und physikalischer Beschaffenheit des Speichels beim Einbringen verschiedener Nahrungsstoffe oder Fremdkörper in die Mundhöhle zeigt die Tabelle 50. Nahrungsaufnahme bedingt also die Sekretion eines an festen und besonders an organischen Stoffen reichen Speichels; die Speichelmengen bei trockener Nahrung sind größer als bei feuchter. Auf Fremdstoffe (Sand, Salzsäure) erfolgt

[1] Ausflußgeschwindigkeit einer bestimmten Speichelmenge aus einer Capillare von bestimmtem Durchmesser. Die Ausflußzeit ist um so größer je größer die Viscosität.

die Abgabe eines an festen Stoffen und besonders an organischer Substanz armen Speichels. Die Speichelmenge bei Salzsäure ist besonders groß, weil die Säure verdünnt und durch die Puffersubstanzen des Speichels abgepuffert werden muß. Man kann also funktionell geradezu *Spülspeichel* und *Verdauungsspeichel* unterscheiden.

Im Tierexperiment läßt sich die Möglichkeit der Absonderung eines verschieden zusammengesetzten Speichels ohne weiteres zeigen. Die Speicheldrüsen haben eine doppelte autonome Innervation (s. REIN: Physiologie). Auf künstliche Reizung der entsprechenden parasympathischen Nerven entleert sich reichlich ein dünnflüssiges, an festen Substanzen armes Sekret, dagegen ergibt die Reizung der sympathischen Nervenversorgung der Drüsen nur wenig zähflüssigen, an festen Stoffen sehr reichen Speichel.

Von den verschiedenen Ionen sind Phosphat und Bicarbonat für Herstellung und Erhaltung der Speichelreaktion, Chloride zur Aktivierung der Amylase (s. S. 254) notwendig. Über die biologische Bedeutung des *Rhodangehaltes,* dessen Höhe sehr verschieden angegeben wird, herrscht keine Klarheit, ebenso ist nicht sicher erwiesen, ob im Speichel von Rauchern höhere Rhodangehalte vorkommen als in dem von Nichtrauchern.

Die wichtigsten Bestandteile des Speichels sind organischer Natur. Er enthält in dem *Mucin* einen charakteristischen Eiweißkörper (s. S. 85), der wegen seiner schleimigen Beschaffenheit die Partikel des Speisebreies überzieht und sie gleitfähig macht. Der reichliche Mucingehalt des bei Milchgenuß fließenden Speichels hat anscheinend für die Caseinverdauung große Bedeutung. Nach Vermischung mit Mucin fällt das Casein bei der Labgerinnung (s. S. 275) besonders feinflockig aus, dadurch ist seine weitere Verdauung erheblich erleichtert. Neben dem Mucin kommen noch weitere *Eiweißkörper* im Speichel vor, angeblich handelt es sich um Albumine und Globuline, jedoch liegen darüber keine genaueren Angaben vor. Bei Störung der Nierentätigkeit, die die Ausscheidungsfunktion der Niere beeinträchtigt, finden sich häufig im Speichel in kleiner Menge niedermolekulare N-haltige Stoffe, so besonders *Harnstoff,* daneben *Harnsäure, Kreatinin* und *Aminosäuren.* Auch normalerweise sollen diese Stoffe im Speichel vorkommen, aber ihre Mengen sind sehr gering. Kohlehydrate — außer den im Mucin gebundenen — werden dagegen weder unter normalen noch unter pathologischen Verhältnissen angetroffen.

Die spezifischen Speichelbestandteile sind die *Fermente.* Unter ihnen überragt mengenmäßig bei weitem die *Amylase (Diastase, Ptyalin),* die die aus α-Glucose aufgebauten Polysaccharide der Nahrung, in erster Linie also die Stärke, über die Dextrine bis zum Disaccharid Maltose abbauen kann. Amylase findet sich in größerer Menge nur im Speichel des Menschen, des Affen und des Schweines. Bei anderen Tieren kommt sie nur in sehr geringer Menge oder gar nicht vor. Ob der Speichel auch eine Maltase (α-Glucosidase) enthält, ist fraglich. An weiteren Fermenten finden sich in sehr kleinen Mengen *Lipase, Proteinasen und Peptidasen.* Sie haben für die Verdauungsvorgänge in der Mundhöhle sicherlich keine Bedeutung. Proteinase enthält nur der Parotisspeichel. Dazu kommt aber noch die Wirkung der Proteasen der Leukocyten. Da 1 cmm Speichel etwa 4000 Leukocyten enthält, werden täglich etwa 4 Milliarden Leukocyten verschluckt. Möglicherweise ist das für die Verdauungsvorgänge in den tieferen Abschnitten des Verdauungskanals nicht ganz bedeutungslos.

Fermentative Spaltungsvorgänge spielen sicherlich bei der Mundverdauung selber nur eine untergeordnete Rolle, weil die Verweildauer der Speise im Munde nur etwa $^1/_2$—1 min beträgt. So entfaltet auch die höchst wirksame Speichelamylase ihre Hauptwirkung nicht im Mund, sondern im Magen (s. S. 310).

c) Der Magensaft.

Der reine Magensaft ist eine klare, farblose, schwach opalescierende Flüssigkeit, die in den tubulären Drüsen der Magenschleimhaut, vielleicht auch in den Epithelzellen der Schleimhautoberfläche gebildet wird. In den Drüsenschläuchen des *Fundusteiles* finden sich *drei* verschiedene Zellarten, die *Hauptzellen,* die *Belegzellen* und die *Nebenzellen* (ZIMMERMANN), die sich im histologischen Präparat durch Form und Aussehen sowie durch ihre Färbbarkeit unterscheiden lassen. Die Nebenzellen und die Belegzellen liegen vorwiegend in den oberflächlichen Schleimhautschichten, in der Tiefe überwiegen weitaus die Hauptzellen. Im *Pylorusteil* und im *Kardiateil* kommen fast ausschließlich Zellen vor, die den Hauptzellen des Fundus entsprechen. Die Belegzellen fehlen. Diese Zellverteilung ist bedeutungsvoll für die sekretorischen Leistungen der verschiedenen Magenabschnitte (s. weiter unten). Außer diesen für die Magenschleimhaut spezifischen Zellelementen enthält das Oberflächenepithel auch noch schleimbildende *Becherzellen.*

Die wichtigsten Eigenschaften und Bestandteile des Magensaftes sind in Tabelle 51 zusammengestellt. Neben den in der Tabelle aufgeführten Stoffen finden sich noch wechselnde Mengen von organischen

Tabelle 51. Zusammensetzung des Magensaftes.

Spezifisches Gewicht	1,006—1,009
Gefrierpunktserniedrigung	0,6 —0,64°
ph	0,92 —1,58
Feste Bestandteile, organisch	0,42 —0,46%
Feste Bestandteile, anorganisch	0,13 —0,14%
Gesamtstickstoff	0,051—0,075%
Salzsäure, freie	0,40 —0,50%
Salzsäure, Gesamt-	0,45 —0,60%
Chloride (NaCl, KCl, NH_4Cl)	0,50 —0,58%

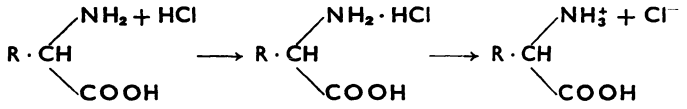
Säuren, so besonders *Milchsäure.* Sie entsteht vor allem bei einer Vergärung von Kohlehydraten durch Hefen und Bakterien, die sich dann im Magen ansiedeln, wenn der Salzsäuregehalt des Magensaftes sehr gering ist oder diese Säure völlig fehlt *(Achylie).* Die Salzsäure hat eine bakterientötende Wirkung, die allerdings nicht absolut ist. Neben dieser bakteriellen Milchsäurebildung bildet aber auch die Schleimhaut selber Milchsäure.

Der für die Verdauung wichtigste Bestandteil des Magensaftes ist das eiweißspaltende Ferment *Pepsin* (s. S. 275). Die *Salzsäure* schafft die für seine Wirkung notwendige Reaktion. Neben dem Pepsin enthält der Magensaft auch geringe Mengen einer — für die Fettverdauung wohl ziemlich unwesentlichen — *Lipase.* Die Frage, ob der Magensaft auch ein besonderes *Labferment* enthält, ist schon an anderer Stelle erörtert (s. S. 275). Für den menschlichen Magen ist sein Vorkommen nicht sehr wahrscheinlich.

An Eiweißkörpern enthält der Magensaft neben dem Eiweiß, das als Träger der Pepsinwirkung dient (s. S. 275), wechselnde Mengen von

Schleim, der die Schleimhaut überzieht und ihr offenbar Schutz gegen mancherlei Schädigungen, vor allem gegen die Selbstverdauung der Schleimhaut durch das Pepsin gewährt. Seine Sekretion erfolgt im wesentlichen wahrscheinlich auf lokale, die Schleimhaut treffende Reize. Der Stickstoffgehalt des Magensaftes beruht fast ausschließlich auf seinem Eiweißgehalt (0,075% N entsprechen nach S. 56 etwa 0,45% Eiweiß).

Der *Gefrierpunkt* des Magensaftes und damit seine molekulare Konzentration liegen etwas höher als im Blute. Dies wird fast vollständig durch den hohen Gehalt an Salzsäure und an Chloriden erklärt. In der Höhe der Chlorionenkonzentration, die die des Blutplasmas um etwa das Doppelte übertrifft, finden wir einen deutlichen Hinweis darauf, daß der Magensaft nicht durch Filtrationsvorgänge irgendwelcher Art aus dem Blutplasma entstehen kann. Die hohe *Acidität* beruht auf dem Gehalt an Salzsäure, die im reinen Magensaft fast völlig als „freie" Salzsäure enthalten ist. Daneben finden sich aber auch geringe Mengen von Salzsäure in „gebundener" Form. Freie und gebundene Säuren ergeben zusammen die „Gesamtacidität". Die Bindung geschieht durch die als Ampholyte wirkenden Eiweißkörper:



Der Nachweis der freien Salzsäure erfolgt durch GÜNZBURGs Reagens: beim vorsichtigen Abdampfen des mit einer alkoholischen Lösung von Phloroglucin und Vanillin versetzten Magensaftes entsteht eine rote Färbung. Die quantitative Bestimmung der freien und der gebundenen HCl geschieht durch Titration mit n/10 NaOH gegen einen geeigneten Indicator: für freie HCl Tropäolin 00 oder Kongorot, für gesamte HCl Phenolphthalein.

Tabelle 52. Acidität von Magensaft und Mageninhalt.

		Acidität	% HCl
Reiner Magensaft	Gesamt-	125—165	0,45—0,60
	freie	110—135	0,40—0,50
Mageninhalt nach Probefrühstück	Gesamt-	40— 60	0,15—0,20
	freie	20— 40	0,07—0,15
Mageninhalt nach Probemahlzeit	Gesamt-	70—100	0,25—0,35
	freie	20— 50	0,07—0,18

Es ist gebräuchlich, die Acidität in unbenannten Zahlen auszudrücken. Diese geben den Verbrauch an ccm n/10 NaOH für 100 ccm Magensaft an. Die in der Tabelle 51 angegebenen Werte würden eine „freie Acidität" von 110—135, eine „Gesamtacidität" von 125—165 bedeuten. Die ihnen entsprechenden ph-Werte von 0,9—1,5 sind merklich saurer als das ph-Optimum des Pepsins, das durch sie gewährleistet werden sollte, ja das Pepsin wird bei so stark saurer Reaktion sogar schon wieder gehemmt. Aber man darf die an reinem *Magensaft,* wie er etwa aus Magenfisteln oder aus einem kleinen Magen (s. S. 303) erhalten wird, gemachten Beobachtungen nicht auf den *Mageninhalt* übertragen, wie er nach einer Nahrungsaufnahme im Magen vorhanden ist. Um sich über die sekretorische Funktion des Magens Aufschluß zu verschaffen, regt man sie durch Verabreichung eines „Probefrühstückes" oder einer „Probemahlzeit" an und hebert dann den Mageninhalt aus. Man erhält dann ein Gemisch von Magensaft und Nahrungsbestandteilen, das ganz andere Säurewerte als reiner Magensaft aufweist (Tabelle 52). Die Gesamtacidität des Mageninhaltes ist also entscheidend von Art und Menge der aufgenommenen Nahrung abhängig, während die freie Acidität davon kaum berührt wird. Sie entspricht

in beiden Fällen etwa der Säuremenge, durch die das ph-Optimum des Pepsins eingestellt wird (ungefähr 0,15% HCl). Die Gesamtacidität ist bei der reichlicheren Probemahlzeit größer als beim Probefrühstück, weil in ihr größere Eiweißmengen enthalten sind, die mehr Säure binden. Niemals aber werden die Aciditätswerte des reinen Magensaftes erreicht.

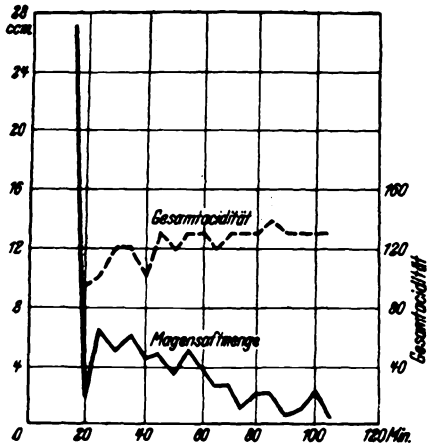


Abb. 63. Magen. Sekretionsverlauf bei Scheinfütterung. (Nach Bickel.)

Auch der leere Magen hat einen gewissen *Nüchterninhalt*, der sich aber vom Magensaft deutlich unterscheidet. Er besteht überwiegend aus verschlucktem Speichel, oft auch aus in den Magen zurückgetretenem Dünndarminhalt, so daß sich über seine Zusammensetzung keine allgemeingültigen Angaben machen lassen.

Die Sekretion des Magensaftes wird bereits durch bedingte Reflexe vor der eigentlichen Nahrungsaufnahme eingeleitet. Sie erhält eine weitere reflektorische Förderung durch die Berührung der Mundschleimhaut mit der Nahrung. Die auslösenden Reize werden dem Magen durch den Vagus zugeleitet. Abb. 63 zeigt, wie bei einer Scheinfütterung (an einem Menschen mit Speiseröhren- und mit Magenfistel) die Sekretion ungeheuer ansteigt, dann aber bald wieder absinkt. Die Gesamtacidität ist hoch (reiner Magensaft!). Gelangt Speisebrei in den Magen, so schließt sich der *reflektorischen Phase* der Sekretion die direkte Anregung an *(chemische Phase)*. Sie wird ausgelöst durch den Mageninhalt selber. Dabei sind die Erreger der Sekretion zum Teil in der Nahrung von vornherein enthalten, zum Teil entstehen sie durch die Verdauung, wie z. B. die Peptone. Bei der chemischen Phase erfolgt die eigentliche Auslösung der Sekretion wahrscheinlich auf humoral-hormonalem Wege. Durch die Berührung der Schleimhaut des Pylorusteils mit den Sekretionserregern wird in ihr ein *Gastrin* genannter Stoff gebildet, der ins Blut gelangt und auf dem Blutwege den sezernierenden Drüsen zugeführt wird. Die Magensaftsekretion in der chemischen Phase wird also in der gleichen Weise angeregt wie die Pankreassekretion durch das Sekretin (s. S. 315). Das Gastrin läßt sich durch Salzsäure aus der Schleimhaut des Pylorus extrahieren. Seine Injektion führt zur Sekretion von Magensaft. Ähnlich wirkt auch Histamin. Gastrin ist aber wahrscheinlich nicht mit Histamin identisch. Abb. 64 zeigt wie nach einem Probefrühstück (Toast und Tee), die von der Schleimhaut ausgelöste Säurebildung erst allmählich ihre volle Höhe erreicht und dann im Verlauf von etwa $2^1/_2$ Stunden wieder abklingt. Dieser Zeitraum entspricht etwa der Verweildauer leicht verdaulicher Speisen im normalen Magen. Normale gemischte Kost bleibt etwa 4 Stunden, fette

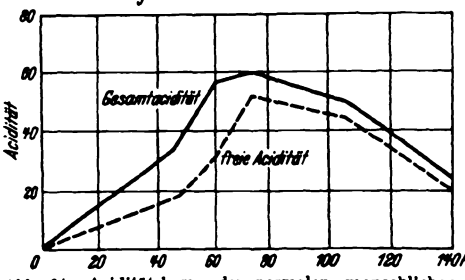


Abb. 64. Aciditätskurve des normalen menschlichen Magens nach Probefrühstück. (Nach Hawk.)

Nahrung etwa 5 Stunden im Magen. Nach Verabreichung anderer Speisen lassen sich der Abb. 64 entsprechende Aciditätskurven gewinnen. Auch die Sekretionskurve, also die abgegebene Saftmenge, zeigt erst einige Zeit nach der Nahrungsaufnahme ein Maximum und sinkt im Verlaufe mehrerer Stunden langsam wieder ab, ihre Form hängt von Art und Beschaffenheit der Nahrung ab.

Durch histochemische Untersuchungen von LINDERSTRØM-LANG am Schweinemagen ist die lange bestehende Vorstellung, nach der die Bereitung der beiden spezifischen Bestandteile des Magensaftes, der Salzsäure und des Pepsins, an verschiedene Zellarten der Drüsenschläuche gebunden ist, endgültig erwiesen worden. Mit dem Mikrotom wurden dünne Flachschnitte der Magenschleimhaut hergestellt und die enzymatische Wirksamkeit sowie die Basenbindung (d. h. der Säuregehalt) in den verschiedenen Schichten der Schleimhaut aus den verschiedenen Abschnitten des Magens bestimmt. Die Abb. 65 gibt von einigen der erhaltenen Befunde eine schematische Zusammenstellung. Salzsäure findet sich demnach nur im Fundusteil und auch da nur in der oberflächlichen Schicht der Schleimhaut, die vorwiegend aus Belegzellen besteht. Das Pepsin kommt in allen Teilen des Magens und in allen Schleimhautschichten vor, in der größten Konzentration aber in der Tiefe der Drüsenschläuche, die fast ausschließlich aus Hauptzellen bestehen. Bezüglich des Salzsäuregehaltes muß berücksichtigt werden, daß die Schnitte nicht frisch, sondern erst nach mehrtägiger Einfrierung untersucht wurden. Die Säure bildet sich nämlich offenbar erst postmortal, da in ganz frischen Schnitten keine Säure, dafür aber erhebliche Mengen von Chloriden nachgewiesen wurden. Die Befunde deuten also darauf hin, daß die Bildung der Salzsäure zwar mit den Belegzellen zusammenhängt, aber während des Lebens nicht in ihnen erfolgt. Zur Beantwortung der Frage, wo sie denn eigentlich stattfindet, ist die Feststellung bedeutungsvoll, daß der Gesamt-Chlorionen-Gehalt des Magensaftes während einer Sekretionsperiode sich nur ganz unwesentlich ändert, daß aber mit steigendem Säuregehalt der Gehalt an Alkalichloriden mehr und mehr abnimmt. Man muß deshalb annehmen, daß die Belegzellen nicht Salzsäure sondern Chloride sezernieren, aus denen erst im Magen selber die Säure freigesetzt wird. Über den eigentlichen Mechanismus der Säurebildung ist aber noch nichts bekannt.

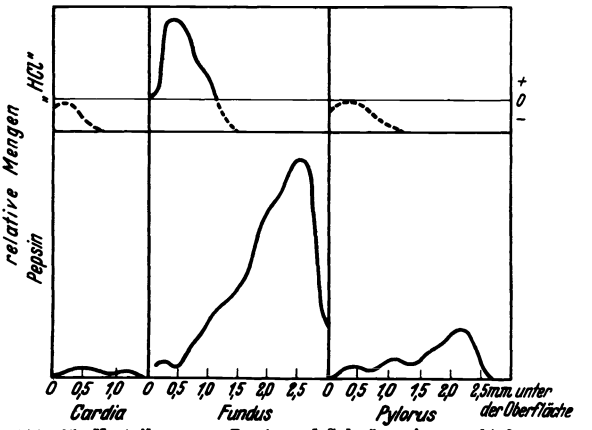


Abb. 65. Verteilung von Pepsin und Salzsäure in verschiedenen Bezirken und verschiedenen Tiefen der Magenschleimhaut. (Nach LINDERSTRØM-LANG, HOLTER und OHLSSON.)

Bei der Sekretion größerer Mengen von Magensaft wird, wie man analytisch feststellen kann, von der Magenschleimhaut eine erhebliche Menge von Chloriden abgesondert, gleichzeitig findet man eine Verminderung der Chlorionen im Blute. Die Chloride werden also in der Magenschleimhaut gespeichert, bei der Bildung der Salzsäure abgegeben und

aus dem Blute ergänzt. Von dem Gesamtchloridbestand des Körpers stehen aber nur etwa 20% für die Magensaftbildung zur Verfügung. Bei größeren Chloridverlusten (starke Schweißabgabe, Magen- oder Darmfisteln) kann deshalb die Salzsäurebildung im Magen nahezu oder sogar völlig aufgehoben sein. Außer den Verschiebungen im Chlorwechsel kann man während der Verdauung auch eine gewisse Zunahme der Alkalinität des Blutes beobachten und häufig wird einige Zeit nach einer Hauptmahlzeit ein stärker alkalischer Harn ausgeschieden *(Alkaliflut)*.

Die Verdauungsleistungen des Magens betreffen in erster Linie den einleitenden Abbau der Eiweißkörper durch das Pepsin und die Fortführung der Polysaccharidverdauung durch die Speichelamylase. Wie schon früher (S. 275) besprochen, ist der durch das Pepsin bewirkte Eiweißabbau kein sehr weitgehender; es wird nur ein kleiner Teil der Peptidbindungen gelöst und die auftretenden Spaltprodukte, die *Peptone,* sind noch sehr hochmolekulare Stoffe (s. S. 70), aber sie sind im Gegensatz zu den Proteinen recht gut wasserlöslich, so daß die Überführung der Nahrung in lösliche Form durch ihre Bildung entscheidend gefördert wird. Ihre Bildung ist auch deshalb von Bedeutung, weil sie einen starken Reiz für die Magensaftsekretion abgeben. Beim Fortgang der Verdauungsprozesse im Magen regen also die entstehenden Verdauungsprodukte die Magensaftbildung immer wieder von neuem an.

Auf einer Pepsinwirkung beruht wahrscheinlich (mit Ausnahme des Kälbermagens, für den die Existenz eines besonderen Labfermentes erwiesen ist) auch die *Labgerinnung* der Milch. Nach den herrschenden Vorstellungen wird durch die Wirkung einiger eiweißspaltender Fermente, darunter auch des Pepsins, bei geeignetem ph (etwa 5—6) das Casein, vielleicht durch Hydrolyse, in das Paracasein umgewandelt. Das Paracasein vereinigt sich mit den Calciumionen der Milch zu einem unlöslichen Salz und fällt als Gerinnsel aus. Dies Gerinnsel schließt, das ist offenbar für dessen weitere Verdauung sehr wichtig, das gesamte Fett der Milch in ganz feiner Verteilung ein.

Die Labgerinnung der Milch ist besonders für den Säugling, für den im ersten Lebensjahr die Milch das Hauptnahrungsmittel ist, von größter Wichtigkeit. In den ersten Lebensmonaten findet im Säuglingsmagen kaum eine Salzsäurebildung statt, man beobachtet ph-Werte von etwa 5, die erst gegen Ende des ersten Lebensjahres auf etwa 3,5 ansteigen. Eine eigentliche Pepsinverdauung kann wegen der ungünstigen Reaktion in diesem Lebensabschnitt also gar nicht stattfinden. Auch die Magenlipase ist trotz des für sie günstigen ph-Wertes nur wenig wirksam, so daß lediglich 5—6% des eingeführten Fettes gespalten werden. Man gewinnt den Eindruck, daß beim Säugling im Magen die Milch lediglich für die Verdauung durch die Darm- und Pankreasfermente in einen geeigneten physikalischen Zustand gebracht wird. Das gilt besonders für das in sehr feiner Verteilung mit dem Paracasein ausgefallene Fett.

Von größter Bedeutung ist die Weiterführung der *Verdauung der Polysaccharide* (d. h. der Stärke und des Glykogens) im Magen. Der Magensaft selbst enthält zwar keine Amylase, aber die Speichelamylase, die während des nur kurze Zeit dauernden Aufenthaltes der Speise in der Mundhöhle, kaum auf die Stärke hat einwirken können, ist auch trotz der mit ihrer Tätigkeit nicht zu vereinbarenden stark sauren Reaktion

des Magensaftes im Magen noch einige Zeit wirksam. Dieser Widerspruch klärt sich in folgender Weise auf. Der Speisebrei, der durch die Kardia in einzelnen Schüben in den Magen eingelassen wird, wird dort nicht mit dem Magensaft sofort innig durchmischt, sondern so geschichtet, daß die zuletzt geschluckte Nahrung immer etwa in der Mitte und oben in der Nähe der kleinen Kurvatur gelegen ist. Abb. 66 zeigt nach Röntgenaufnahmen ein solches Schichtungsbild vom menschlichen Magen. In diese aufeinandergeschichteten, noch vorwiegend dickbreiigen Massen kann die Salzsäure nur langsam von außen her eindringen; denn eine Durchmischung des Mageninhaltes findet nicht statt, die Peristaltik sorgt lediglich für eine Weiterbewegung des Inhaltes pyloruswärts. Man kann im Tierversuch, wenn man Futter reicht, das mit einem säureempfindlichen Indicator vermischt ist, ohne weiteres feststellen, daß gelegentlich selbst mehrere Stunden nach der Nahrungsaufnahme die Reaktion in der Mitte des Mageninhaltes noch nicht sauer geworden ist, daß die Salzsäure den Speisebrei also noch nicht durchdrungen hat. Die Wirkung der Diastase schreitet aber so lange fort, wie das nicht der Fall ist. Es steht fest, daß auch im menschlichen Magen die Speicheldiastase Stärke bis zu etwa 60% in Dextrine und Maltose zerlegen kann. Somit ist kein Zweifel daran möglich, daß sie ihre Wirkung zum überwiegenden Betrage im Magen ausübt.

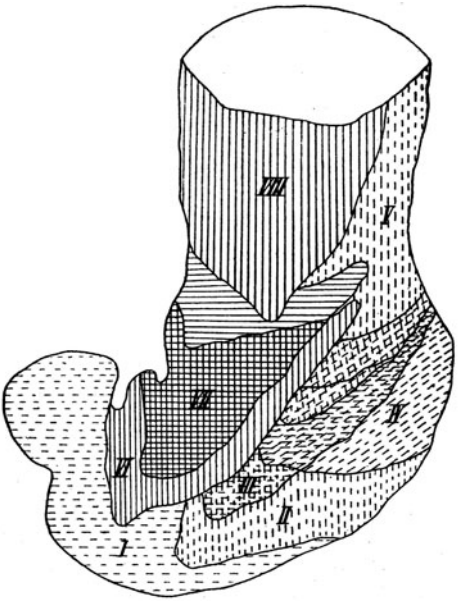


Abb. 66. Schichtung des Mageninhaltes. (Die Ziffern bezeichnen die zeitliche Folge, in der die Nahrung aufgenommen wurde.) (Nach GRÖDEL.)

Für die Verdauung ist außerordentlich wichtig, daß sowohl die Diastase wie das Pepsin auch aus uneröffneten pflanzlichen Zellen Stärke bzw. Eiweißkörper herauslösen können (STRASBURGER; HEUPKE). Diese Fermente, und ähnliches gilt auch für das Trypsin und die Lipase im Dünndarm, durchdringen also die Cellulosemembranen der Pflanzenzellen. Da bei der mechanischen Zerkleinerung der Nahrung durch das Kauen pflanzliche Zellen nur in kleiner Zahl tatsächlich zertrümmert werden, ihren Inhalt also austreten lassen können, schafft das Eindringen der Fermente in die Zellen selber erst die Voraussetzungen für die Ausnutzung der in den pflanzlichen Nahrungsstoffen gespeicherten Energie.

Zur Weiterschiebung der Speise aus dem Magen ins Duodenum öffnet sich vor einer der gegen ihn hinziehenden peristaltischen Wellen der gewöhnlich fest geschlossene Pylorus, und eine kleine Portion des sauren Mageninhaltes *(Chymus)* tritt ins Duodenum über. Diese Öffnung geschieht aber nur gelegentlich, die meisten peristaltischen Wellen enden am Pylorus. Öffnung und Schließung des Magenausgangs sind reflektorische Vorgänge *(Pylorusreflex)*. Die Schließung erfolgt, wenn saurer Mageninhalt ins Duodenum gelangt, Öffnung, wenn die saure Reaktion durch den alkalischen Darmsaft abgestumpft worden ist.

d) Die Verdauung im Darm.

Im Dünndarm wirken auf den aus dem Pylorus austretenden sauren Chymus drei Sekrete ein, der Pankreassaft, der Darmsaft und die Galle. Die Verdauung kann ihren regelrechten Fortgang nur dann nehmen, wenn diese drei Sekrete gleichzeitig vorhanden sind. Durch Speichel und Magensaft ist erst ein sehr kleiner Teil der Verdauungsarbeit geleistet worden. Die Stärke ist zum größten Teil, aber keineswegs vollständig, zu Dextrinen und Maltose aufgespalten worden, aus den Eiweißkörpern sind die leichter löslichen Peptone entstanden, dagegen sind die Fette noch praktisch unverändert. Alle im Dünndarm wirkenden Fermente haben entweder bei neutraler oder sogar bei schwach alkalischer Reaktion ihre optimale Wirkung. Darum muß im Dünndarm eine Abstumpfung der sauren Reaktion des Mageninhaltes stattfinden, aber entgegen den älteren Vorstellungen, ist nach den vielfach bestätigten Messungen von McCLENDON in den oberen und mittleren Darmabschnitten nicht alkalische, sondern eher schwach saure Reaktion als physiologisch anzusehen, erst im Ileum tritt gelegentlich alkalische Reaktion auf. In verschiedenen Teilen des Dünndarms ermittelte ph-Werte gehen aus Tabelle 53 hervor.

Tabelle 53. ph-Werte in verschiedenen Dünndarmabschnitten.

Darmabschnitt	ph
Duodenum	5,9—6,6
Oberes Jejunum .	6,2—6,7
Unteres Jejunum .	6,2—7,3
Ileum	neutral bis schwach alkalisch

1. Der Darmsaft.

Der Darmsaft wird in den LIEBERKÜHNschen Krypten und BRUNNERschen Drüsen des Dünndarms gebildet. Die Sekretion der BRUNNERschen Drüsen wird auf hormonalem Wege durch das Sekretin (s. S. 239) gesteuert. Er ist eine wasserklare bis weißliche oder hellgelbe Flüssigkeit, die opalesziert und häufig Schleim enthält. Reiner Darmsaft kann aus Darmfisteln gewonnen werden, indem man Darmschlingen aus dem Zusammenhang mit dem Darm herausschneidet und ihre Mündung in die Haut einnäht (s. S. 303).

Das spezifische Gewicht des Darmsaftes beträgt 1,010, der ph-Wert 8,3, die Gefrierpunktserniedrigung etwa 0,62°. Er hat, daher erklärt sich das hohe spezifische Gewicht, einen beträchtlichen Gehalt an Kochsalz und an Natriumbicarbonat, dagegen nicht, entgegen früheren Angaben, an Soda, weil bei einem ph-Wert von 8,3 sich Soda noch nicht bilden kann. Der Darmsaft enthält eine Reihe von Fermenten: *Erepsin, Lipase, Amylase, Saccharase, Maltase, Lactase* und als *Nucleasen* bezeichnete Fermente der Polynucleotidspaltung. Das *Erepsin* ist, wie an anderer Stelle ausgeführt (s. S. 278), ein Gemisch aus Aminopolypeptidase, Dipeptidase und Prolinase. Seine Wirkung erstreckt sich also nur auf höhere und niedere Peptide. Die *Lipase* ist für die Fettverdauung wegen ihrer geringen Menge ohne große Bedeutung. Eine unwesentliche Wirkung hat auch die *Amylase* des Darmsaftes. Von den verschiedenen disaccharidspaltenden Fermenten ist weitaus am wichtigsten und aktivsten die *Maltase* (α-Glucosidase, s. S. 266). Ob neben ihr eine besondere *Saccharase* [β-(h)-Fructosidase] vorkommt oder ob die Rohrzuckerspaltung im Sinne der früheren Ausführungen (s. S. 268) durch die α-Glucosidase erfolgt, ist noch nicht geklärt. *Lactase* findet sich in größeren Mengen nur dann im Darmsaft, wenn, wie bei Kindern und jungen Menschen, Milch regelmäßig

aufgenommen wird Später wird sie angeblich auch nur unter diesen Ernährungsbedingungen gefunden. Es würde sich also um eine adaptive Fermentbildung handeln. Die *Nuclease* spaltet Polynucleotide bis zur Stufe der Nucleoside, d. h. daß die Polynucleotide erst zu Mononucleotiden abgebaut werden, worauf diese durch Dephosphorylierung in Nucleoside umgewandelt werden. Wenn, wie früher ausgeführt, die Mononucleotide durch Bindungen zwischen Phosphorsäure und Pentose (s. S. 93) zum Polynucleotid vereinigt sind, wäre die erste Stufe des Polynucleotidabbaus und ebenso auch die zweite auf eine Phosphatase zurückzuführen. Der ganze Begriff eines Fermentes „Nuclease" erscheint daher nicht haltbar.

Einer der wichtigsten Bestandteile des Darmsaftes ist die *Enterokinase* (s. S. 276f.), die für die Aktivierung der Proteinase und der Carboxypolypeptidase des Trypsingemisches notwendig ist. Ihre Abgabe erfolgt besonders dann, wenn Pankreassaft mit der Schleimhaut des Duodenums in Berührung kommt.

Der Darmsaft hat ebenso wie der Magensaft baktericide Eigenschaften, auch sie sind keineswegs absolut, so daß im ganzen Dünndarm eine gewisse Bakterienflora, vorwiegend handelt es sich um Milchsäurebildner, angetroffen wird; im oberen Dünndarm ist die Besiedlung allerdings sehr spärlich, analwärts nimmt sie merklich zu.

Die Menge des täglich abgesonderten Darmsaftes läßt sich nicht exakt ermitteln, da man nie feststellen kann, welche Rolle die Resorption in der gleichen Zeit gespielt hat. Die Sekretion des Darmsaftes wird vorwiegend durch lokale mechanische oder chemische Reize auf die Schleimhaut ausgelöst und unterscheidet sich damit von der des Magen- und des Pankreassaftes. Als chemischer Reiz ist unter physiologischen Bedingungen der wichtigste die saure Reaktion des Magensaftes. Möglicherweise erfolgt die Reizübertragung auf die sezernierenden Schleimhautelemente auf humoralem Wege; die Sekretion des Darmsaftes wird ebenso wie die des Pankreassaftes durch Injektion von Sekretin angeregt.

2. Der Pankreassaft.

Der Pankreassaft ist eine durchsichtige, farb- und geruchlose Flüssigkeit, der in den äußersekretorischen Teilen der Bauchspeicheldrüse gebildet wird. Man kann ihn in ganz reinem Zustande aus Fisteln des Pankreasganges gewinnen. Menge und Zusammensetzung sind, abhängig von der Art und der Zusammensetzung der Nahrung, sehr erheblichen Schwankungen unterworfen. Sein Gehalt an festen Stoffen ist höher als der des Darmsaftes, das spezifische Gewicht liegt bei etwa 1,015. Da aber die festen Stoffe zu einem erheblichen Teil aus Eiweißkörpern bestehen (Albumine, Globuline, daneben auch Peptone), hat die Gefrierpunktserniedrigung mit 0,61—0,62° nur etwa den gleichen Wert wie im Darmsaft. Der Gehalt an anorganischen Stoffen beträgt ziemlich konstant ungefähr 0,9 %; die Hauptmenge ist Natriumbicarbonat, daneben findet sich in wesentlich kleinerer Konzentration Kochsalz. Der ph-Wert des Pankreassaftes beträgt ebenfalls etwa 8,3, auch er kann also aus den gleichen Gründen wie der Darmsaft keine Soda enthalten.

Der Pankreassaft ist die wichtigste Quelle der Verdauungsfermente im Organismus und als solche nicht zu ersetzen. Bei seinem Fehlen treten nicht nur schwerste Störungen der Verdauung, sondern auch des allgemeinen Befindens auf. Die wichtigsten Fermente des Pankreas sind das als

„*Trypsin*" bezeichnete Gemisch eiweiß- und peptidspaltender Fermente, über das schon ausführlich berichtet wurde (s. S. 276), sowie die *Lipase* und die *Amylase*. Daneben findet sich auch noch eine *Maltase*, die aber geringere Bedeutung hat. Trypsin und Lipase bedürfen beide zur vollen Entfaltung ihrer Wirksamkeit der Aktivierung und beide finden nicht die für ihre maximale Wirkung erforderliche H-Ionenkonzentration im Darmsaft. Aber die an mehr oder weniger gereinigten Fermentlösungen ermittelten ph-Optima entsprechen sehr häufig nicht den natürlichen Wirkungsbedingungen. Durch Anwesenheit mancher Stoffe können auch in gereinigten Fermentlösungen die ph-Optima verschoben werden; sie sind weiterhin in ziemlich erheblichem Grade von den Eigenschaften der vorhandenen Substrate abhängig. Eine Verschiebung des ph-Optimums auf eine Reaktion, die etwa der Darmreaktion entspricht, erfährt das Trypsin z. B. schon durch die Gegenwart von Galle, wirksam sind dabei die Gallensäuren. Auch aus anderen Gründen kann sehr häufig die Reaktion des ph-Optimums nicht als beste Wirkungsbedingung eines Fermentes angesehen werden. Manche Fermente, zu ihnen gehört auch das Trypsin, erleiden bei einer für ihre Funktion optimalen Reaktion irreversible Schädigungen. Alles dies deutet darauf hin, daß ein unter künstlichen Bedingungen aufgefundenes ph-Optimum durchaus nicht unter natürlichen Bedingungen eine optimale Wirkung gewährleistet, sondern daß sie auch von allen übrigen Umständen abhängig ist.

Die *Aktivierung des Trypsins* erfolgt durch die Enterokinase des Darmsaftes. Die *Aktivierungsbedingungen für die Lipase* sind nicht so übersichtlich. Es handelt sich hierbei weniger um eine Aktivierung des Fermentes, als um die Herstellung günstiger Wirkungsbedingungen. Die Fette sind von vornherein schwerer angreifbar als die Substrate anderer Fermente, weil sie in Wasser völlig unlöslich sind. Eine Vereinigung von Ferment und Substrat als Voraussetzung der Spaltung ist bei ihnen also nur in ganz geringem Umfange möglich. Die Bedingungen für die Spaltung werden wesentlich verbessert, wenn die zunächst sehr großen Fetttropfen in einen feineren Verteilungszustand, also in eine Emulsion überführt werden, weil dadurch die Oberfläche, durch die Lipase und Fett miteinander in Berührung gebracht werden können, erheblich größer wird. Dazu muß aber die hohe Oberflächenspannung, die an der Grenzfläche von Fett gegen Wasser besteht, erniedrigt werden. Das geschieht im Dünndarm, und darin besteht die eine Seite der Aktivierung der Lipase. Zur Erklärung der Herabsetzung der Oberflächenspannung ist früher angenommen worden, daß die geringen Mengen von freien Fettsäuren, die in allen Fetten von vornherein schon enthalten sind oder vielleicht durch die Wirkung der Magenlipase entstanden, sich mit dem Alkali des Darmsaftes zu Seifen verbinden. Seifen haben gegen Wasser nur eine sehr kleine Oberflächenspannung. Wenn also ein Fetttropfen an einer kleinen Stelle seiner Oberfläche mit einer Seifenschicht bedeckt ist, so muß sich dort ein Fetttropfen abschnüren und diese Abschnürung von mit Seife umhüllten Fetttröpfchen soll sich dann so lange fortsetzen, bis das ganze Fett emulgiert ist. Die Möglichkeit eines solchen Vorganges läßt sich im Experiment leicht nachweisen: Schüttelt man Olivenöl in Gegenwart von Soda mit Wasser, so bildet sich sofort eine stabile Emulsion, ohne Soda ist das nicht der Fall. Auf biologische Verhältnisse ist diese Erklärung aber nicht anwendbar, weil die unerläßliche Voraussetzung, die alkalische Reaktion im Darm, wie oben gezeigt, nicht besteht. Seifen, d. h. die Natriumsalze der höheren Fettsäuren, sind, wie JARISCH

gezeigt hat, erst bei ph-Werten von 8,6—9,0 an aufwärts stabil, sie können also im Darm nicht entstehen. Nach VERZÁR *erfolgt die Emulgierung der Fette vielmehr unter Mitwirkung der Gallensäuren, indem sich aus diesen und den freien Fettsäuren Choleinsäuren bilden.* Diese sind wasserlöslich und haben eine geringe Oberflächenspannung, sie spielen also bei der Emulgierung der Fette tatsächlichdie fälschlich den Seifen zugeschriebene Rolle.

Die andere Seite der Aktivierung der Lipase ist die Entstehung der Enzym-Substratverbindung. Sie erfolgt durch „komplexe Adsorption", (s. S. 260), indem sich Ferment und Substrat nicht direkt, sondern unter Mitwirkung von Eiweißkörpern und Kalksalzen miteinander vereinigen.

Die Lipase spaltet alle Neutralfette bis zu freien Fettsäuren und Glycerin auf. Das Trypsin zerlegt zusammen mit dem Darmerepsin, dessen Komponenten, wenn auch in anderem Mengenverhältnis, ja auch im Trypsin enthalten sind (s. S. 276), alle Eiweißkörper bis zu den Aminosäuren. Die meisten Eiweißkörper werden durch Trypsin nicht schlechter verdaut als durch Pepsin. Eine Ausnahme bilden die Kollagene des Bindegewebes. Diese quellen bei der stark sauren Reaktion im Magen auf und werden dadurch in ihrer Struktur aufgelockert, so daß das Pepsin bessere Angriffsmöglichkeiten findet. Andere Gerüsteiweiße wie Keratine und Elastine sind fermentativ überhaupt nicht spaltbar.

Die Sekretion geringer Mengen von Pankreassaft erfolgt beim Menschen anscheinend kontinuierlich, sie wird aber durch die Nahrungsaufnahme erheblich verstärkt, so daß pro Tag etwa $1-1^1/_2$ Liter Sekret gebildet wird. Die Sekretion wird bereits auf reflektorischem Wege von der Mundhöhle aus durch die Nahrungsaufnahme ausgelöst. Die zweite Anregung geschieht beim Übertritt des Chymus ins Duodenum. Durch die saure Reaktion des Mageninhaltes wird in der Duodenalschleimhaut die Bildung von *Sekretin* (s. S. 239) ausgelöst, das durch seinen Übertritt ins Blut auf humoralem Wege die Sekretion des Pankreas anregt. Außer saurer Reaktion ist auch die Anwesenheit von Fetten im Duodenum ein sehr wirksamer Sekretionsreiz, allerdings anscheinend erst nach vorhergehender Aufspaltung und Entstehung freier Fettsäuren.

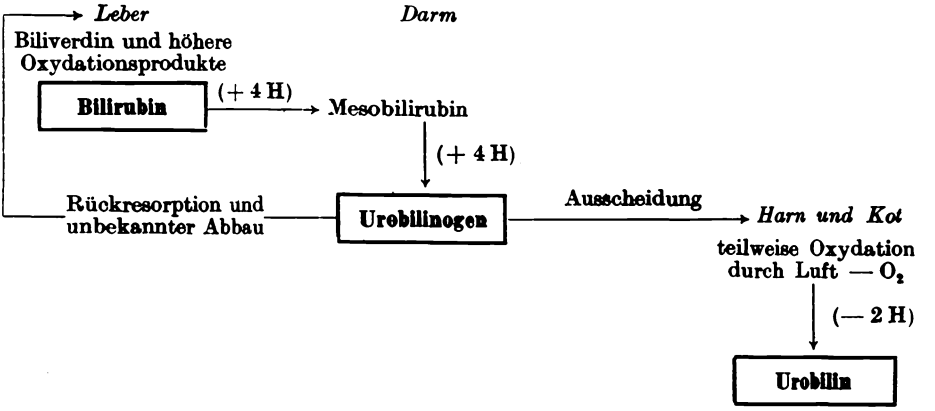
3. Die Galle.

Dem Sekret der Darmdrüsen und des Pankreas mengt sich im Duodenum die Galle, das Sekret und Exkret der Leber bei. Sie enthält eine große Reihe von Stoffen, die auf diesem Wege als Endprodukte des Stoffwechsels aus dem Körper ausgeschieden werden. Sie enthält aber auch einige Substanzen, die für die Tätigkeit des Verdauungsapparates noch von entscheidender Bedeutung sind. Nach ihrer Absonderung wird die Galle nicht sofort in den Darm abgeführt, sondern in die Gallenblase geleitet, wo sie vor allem durch Resorption von Wasser aber auch von festen Stoffen eingedickt und in ihrer Zusammensetzung verändert wird. Die Eindickung, d. h. die Wasserresorption ist sehr erheblich, so daß die Blasengalle bis zu 20—30mal konzentrierter sein kann, als die Lebergalle. Es ist daher auch nicht möglich über ihre Zusammensetzung allgemeingültige Angaben zu machen. Die von der Leber täglich gebildete Gallenmenge beträgt etwa 800—1000 ccm. Im allgemeinen enthält die Blasengalle 14—20% feste Stoffe, die überwiegend aus Gallensäuren, Alkali- und Erdalkalichloriden und -phosphaten, aus Farbstoffen und aus Schleim bestehen. Der ph-Wert beträgt etwa 7,4—7,7. Der Schleim wird der Galle erst in den ableitenden Gallenwegen und in der Gallenblase beigemengt. Durch die Galle können außer Produkten des

Stoffwechsels auch eine ganze Reihe von körperfremden Stoffen (auch Arzneimittel) aus dem Körper entfernt werden.

Über die verschiedenen *Gallensäuren*, die die Galle enthält, ist bereits früher eingehend berichtet worden (s. S. 50f.). Zur Hauptmenge bestehen sie aus den durch Paarung von Glykokoll und Taurin mit den verschiedenen spezifischen Gallensäuren entstehenden *Glykocholsäuren* und *Taurocholsäuren*. Daneben enthält die Galle aber auch nicht unerhebliche Mengen der durch Vereinigung von Desoxycholsäure mit Fettsäuren entstehenden *Choleinsäuren*. An weiteren organischen Bestandteilen finden sich *Lecithin* sowie *Cholesterin*, das wahrscheinlich beim Zerfall von roten Blutkörperchen frei wird, ferner *Fettsäuren* und *gepaarte Schwefel-* und *Glucuronsäuren* (s. S. 443). Diese gepaarten Säuren entstehen in der Leber zur Entgiftung phenolartiger Stoffe.

Frische Lebergalle hat eine dunkelgoldgelbe bis gelbbraune Farbe. Blasengalle ist dunkler und oft grünlich gefärbt. Die gelbe Farbe beruht auf dem *Bilirubin*, die grüne auf der Beimengung seiner Vorstufe *Biliverdin*. Das Bilirubin entsteht aus der prosthetischen Gruppe des Hämoglobins, dem Häm, das beim Zerfall der roten Blutzellen frei wird und anscheinend nicht zum Wiederaufbau neuer Blutkörperchen verwandt werden kann (s. S. 101). Es wird im Darm durch die reduktive Tätigkeit der Bakterien über *Mesobilirubin* in *Urobilinogen (Mesobilirubinogen)* umgewandelt. Der Kotfarbstoff, das *Stercobilin*, ein anderes Reduktionsprodukt des Gallenfarbstoffs, entsteht wahrscheinlich direkt aus dem Bilirubin und nicht auf dem Wege über das Urobilinogen. Ein Teil des Urobilinogens wird im Kot ausgeschieden, ein anderer Teil aber in die Leber zurückgeleitet und dort abgebaut. Der biologische Sinn dieses *„enterohepatischen Kreislaufs des Gallenfarbstoffs"* ist unklar. Die nach den Forschungen von Hans Fischer zwischen dem Gallenfarbstoff und seinen verschiedenen Reduktionsprodukten bestehenden formelmäßigen Beziehungen sind an anderer Stelle wiedergegeben (s. S. 102f.). Zum besseren Verständnis sind aber die verschiedenen Umwandlungswege des Bilirubins im untenstehenden Schema nochmals zusammengestellt.



Der Hauptort der Gallenfarbstoffbildung ist offenbar die Leber, da entleberte Tiere höchstens noch geringe Mengen von Bilirubin bilden können. Eine extrahepatische Entstehung von Gallenfarbstoff ist also durchaus möglich, ihr Ausmaß scheint aber sehr beschränkt zu sein. Nach Aschoff erfolgt die Farbstoffbildung nicht in den Zellen des Parenchyms

der Leber, sondern in den Reticuloendothelien (KUPFFERsche Sternzellen), die auch in der Milz und im Knochenmark vorkommen.

Die *Gallensäuren* sind die biologisch wichtigsten Bestandteile der Galle. Ihre Beteiligung bei der Emulgierung der Fette, die bereits oben besprochen wurde (s. S. 315), beschleunigt die *Verdauung* der Fette zwar erheblich, ist aber für sie nicht unbedingt notwendig, da auch beim Fehlen der Galle im Darm die Fettspaltung, wenn auch wesentlich verlangsamt, erfolgen kann. Ihre Anwesenheit ist jedoch unerläßlich für die *Resorption* der Fette (s. unten). Wenn auch die Gallensäuren zur Eiweißverdauung bereits dadurch eine Beziehung haben, daß durch ihre Gegenwart das ph-Optimum der Trypsinwirkung etwa auf den ph-Wert des Darminhaltes nach der sauren Seite verschoben wird, so greifen sie auch noch indirekt in anderer Weise in die Verdauung der Proteine ein. Die beim Fehlen der Gallensäure als unresorbierbar im Darm zurückbleibenden Fettsäuren umhüllen die Eiweißkörper und erschweren damit ihre Spaltung und Resorption. Beim Abschluß der Galle vom Darm, wie er bei Erkrankungen der Leber vorkommt und zum Übertritt von Gallenbestandteilen ins Blut führt *(Icterus)*, ist also der Darminhalt wesentlich verändert. Der Kot sieht wegen des Fehlens der Farbstoffe grauweiß aus, er enthält viel Fettsäuren und unveränderte Eiweißkörper, die aber teilweise im Dickdarm durch die Bakterien abgebaut werden.

Die Bildung und Absonderung der Galle durch die Leber erfolgt kontinuierlich, ihre Abgabe aus der Gallenblase und auch ihre Bildung in der Leber werden durch die Verdauungsvorgänge angeregt, und zwar zunächst durch den Übertritt des Chymus in das Duodenum. Dabei wirken als Reize vor allem die Fette und die Eiweißspaltprodukte. Wahrscheinlich wird die Anregung der Bildung in der Leber durch das Sekretin bewirkt. Ein besonders wirksamer Sekretionsreiz ist aber die Resorption von Gallensäuren aus dem Darm. Ebenso wie für die Gallenfarbstoffe besteht auch für die Gallensäuren ein enterohepatischer Kreislauf. Die aus dem Darm aufgesaugten und der Leber wieder zugeführten Gallensäuren sorgen also gleichsam dafür, daß sie wieder in den Darm, wo sie zur Resorption der Fettsäuren nötig sind, abgeschieden werden. Die Abgabe der Galle aus der Gallenblase beruht auf aktiven Kontraktionen der Gallenblase, durch die ihr Inhalt ausgepreßt wird. Auch die Erregung dieser Funktion erfolgt wahrscheinlich hormonal vom Darm aus durch ein dem Sekretin nahestehendes *Cholecystokinin* (IVY).

4. Der Dickdarm.

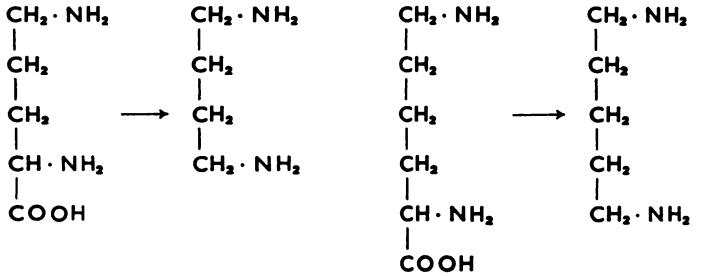
Im Dickdarm finden eigentliche Verdauungsprozesse nicht mehr statt; diese sind im Dünndarm vielmehr abgeschlossen, und auch die Resorption der aus den Nahrungsstoffen durch die Verdauungsfermente entstandenen Spaltprodukte ist hier im wesentlichen schon beendet. Trotzdem erfolgen im Dickdarm noch Vorgänge von großer biologischer Bedeutung. Erstens die Resorption der erheblichen Wassermengen, die sich mit den verschiedenen Verdauungssäften in den Darmkanal ergossen haben und zweitens die bakteriellen Gärungs- und Fäulnisvorgänge an unresorbierbaren oder nicht resorbierten Eiweißkörpern, Kohlehydraten und Fetten bzw. ihren Spaltprodukten. Durch das Zusammenwirken dieser beiden Prozesse wandelt sich der Darminhalt allmählich in den Kot um.

Die bakteriellen Veränderungen der *Kohlehydrate* betreffen im wesentlichen das Polysaccharid Cellulose. Es entstehen dabei neben völlig unverwertbaren Gasen wie Methan, Wasserstoff und Kohlendioxyd auch *niedere*

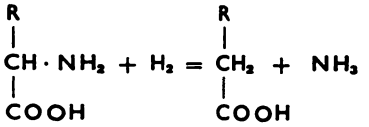
Fettsäuren. Diese können von der Darmwand noch resorbiert werden, so daß ein Teil der in der unverdaulichen Cellulose gespeicherten Energie vom Organismus verwertet werden kann. In geringem Grade können einige Bakterienarten anscheinend auch Cellulose über Cellobiose zu Glucose aufspalten, so daß ihre Energie auch auf diesem Wege dem Körper zugeführt wird.

Die *reduktive Tätigkeit* der Bakterien, wie sie z. B. in der Bildung von Fettsäuren aus Kohlehydraten offenbar wird, zeigt sich auch in anderen Umsetzungen. Die Entstehung von Urobilinogen aus Bilirubin und von Koprosterin aus Cholesterin gehen so vor sich. Auch die Bildung der Sulfide (Schwefelwasserstoff) aus den schwefelhaltigen Aminosäuren erfolgt reduktiv.

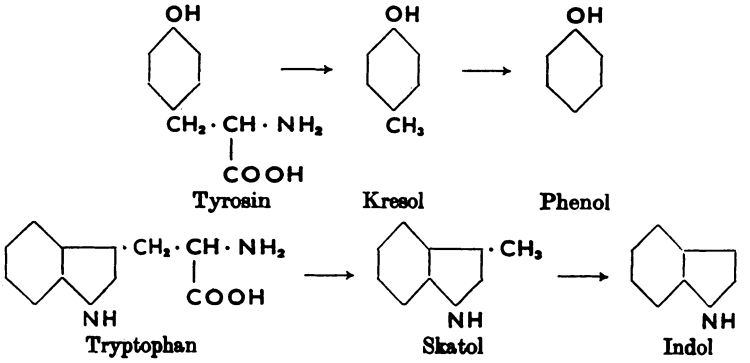
Aus *Eiweißkörpern* bzw. aus *Aminosäuren* entstehen bei der Darmfäulnis einige sehr charakteristische Produkte. Die einfachste Veränderung der Aminosäuren ist die Decarboxylierung unter Bildung der entsprechenden Amine. In dieser Weise werden besonders die Diaminosäuren abgebaut. Es entstehen aus dem Ornithin das *Putrescin* (Tetramethylendiamin), aus dem Lysin das *Cadaverin* (Pentamethylendiamin):



Ein zweiter Abbauweg ist die Desaminierung unter gleichzeitiger Reduktion, so daß aus den Aminosäuren die ihnen entsprechenden Fettsäuren und Ammoniak entstehen:



Bei aromatischen Aminosäuren kann die in den aromatischen Kern eingeführte einfache Aminosäure, meist also das Alanin, völlig oder bis



auf eine Methylgruppe abgespalten werden. So entstehen aus Tyrosin *p-Kresol* und *Phenol,* aus Tryptophan *Skatol* und *Indol.*

Daß aus schwefelhaltigen Aminosäuren H_2S entstehen kann, wurde schon erwähnt, aber auch Bildung von *Mercaptanen* (z. B. CH_3SH) kommt vor. Die entstehenden Fäulnisprodukte werden teils ausgeschieden, teils aber auch resorbiert und die Phenole, da sie giftig sind, in der Leber mit Schwefelsäure und Glucuronsäure verestert und in dieser Form mit dem Harn, zum Teil auch mit der Galle, ausgeschieden.

Die Frage, ob die *Bakterienansiedlung im Dickdarm lebensnotwendig* ist, ist dahin entschieden, daß auch völlig steril aufgezogene Tiere, sofern nur in ihrem Futter alle notwendigen Nahrungsstoffe enthalten sind, ganz normal gedeihen.

Ob neben der Wasserresorption und den bakteriellen Zersetzungen im Dickdarm auch die *Exkretion bestimmter Stoffe* eine wesentliche Rolle spielt, wie es früher für Eisensalze, Kalksalze, Phosphate und Cholesterin angenommen wurde, muß nach neueren Untersuchungen als zweifelhaft erscheinen. Die angeführten anorganischen Stoffe werden wahrscheinlich schon im Dünndarm mit den Verdauungssekreten ausgeschieden. Auch das Cholesterin tritt hier bereits in den Darm über. Es wird im Dickdarm sogar teilweise wieder rückresorbiert.

Der *Kot,* in den durch die Resorption des Wassers und durch die bakteriellen Zersetzungen der Darminhalt im Dickdarm umgewandelt wird, setzt sich zusammen aus pflanzlichen Zelltrümmern, die nicht verdaut oder vergoren worden sind, aus Resten der Verdauungsfermente, vor allem aber aus abgestoßenen Epithelzellen des Darmkanals und aus abgestorbenen Bakterien. Die Trockensubstanz des Kotes kann bis zu 25% aus Darmepithelien, bis zu 50% aus Bakterien bestehen. Die Kotfarbe rührt von den Umwandlungsprodukten des Gallenfarbstoffes, besonders also vom Stercobilin her, der eigenartige fäkale Geruch vom Indol und den bei der Gärung entstandenen niederen Fettsäuren. Der Wassergehalt des Kotes beträgt etwa 65—85%. Die Kotmenge hängt weitgehend von der Art der Nahrung ab. Aber auch während des Hungers wird Kot gebildet, da die Abstoßung der Epithelien sowie die Vermehrung und das Absterben der Bakterien weiter gehen. Eine gut verdauliche und schlackenarme Kost bildet wenig Kot, dagegen wird natürlich aus einer schlackenreichen Kost, vor allem also aus pflanzlicher Nahrung, viel Kot gebildet.

e) Die Resorption.

Der fermentativen Aufspaltung der Nahrungsstoffe hat ihre Aufsaugung durch die Darmwand, die Resorption, zu folgen, ja sie geht zeitlich neben der Verdauung her und hält mit ihr Schritt. Allem Anschein nach werden eine ganze Reihe von Nahrungsstoffen mit der gleichen Geschwindigkeit, mit der sie gespalten werden, auch wieder aus dem Darm entfernt. Die Tatsache, daß der Aufspaltung der Nahrung die Resorption der Spaltprodukte etwa nachkommt, ist für die Geschwindigkeit der Verdauung außerordentlich wichtig, weil sich niemals ein Gleichgewicht im Sinne des Massenwirkungsgesetzes einstellen kann, d. h. die Geschwindigkeit der Spaltung wird weder durch die Anhäufung der Spaltprodukte vermindert noch kommt die Spaltung vor der Erschöpfung des gesamten Vorrates an spaltbarer Substanz zum Stillstand.

Das Hauptorgan der Resorption ist der mittlere und obere Dünndarm. Zwar erfolgt auch schon im Magen, ja sogar bereits in der Mundhöhle

eine — allerdings äußerst geringfügige — Resorption bestimmter Stoffe. Im Magen wird besonders Alkohol resorbiert. Tabelle 54 zeigt nach einem am Hunde durchgeführten Versuch die Resorption in den verschiedenen Dünndarmabschnitten. Danach ist beim Übergang des Jejunums ins Ileum die Resorption der meisten untersuchten Stoffe fast abgeschlossen.

Die Frage nach den bei der Resorption wirkenden Kräften ist vielfältig diskutiert worden. Neben Erklärungen, die in der Resorption lediglich eine Filtration, Diffusion und Osmose durch die Darmwand sehen, ist „vitalen" Kräften eine große Bedeutung beigemessen worden. Das trifft insofern sicherlich zu, als die Darmwand keineswegs eine tote Membran ist, durch die ein Stoffaustausch im Sinne einer einfachen Diffusion oder Osmose erfolgt. Manche Erscheinungen bei der Resorption sind nur durch eine aktive Beteiligung des Epithels der Darmwand möglich,

Tabelle 54. Resorption in den verschiedenen Dünndarmabschnitten.

Substanz	Resorption in % der aufgenommenen Substanz an einer		
	Duodenalfistel 25 cm hinter dem Pylorus	Ileo-Jejunalfistel 100 cm vor dem Coecum	Ileo-Coecalfistel 2—3 cm vor dem Coecum
Alkohol	30	82	100
Traubenzucker	23	79	100
Stärkekleister	3	93	93
Palmitinsäure	—	63	78
Ölsäure	—	84	98

aber die Kräfte, die dabei wirksam sind, beschränken sich keineswegs auf die belebte Welt. Es ist bereits an früherer Stelle gezeigt worden, daß durch relativ einfache Tatsachen wie Porengröße und Ladung der Membran, Größe und Ladung der diffusionsfähigen Teilchen, Ausbildung eines Membrangleichgewichtes nach DONNAN manche zunächst unverständlich erscheinende Diffusionen durch eine Membran prinzipiell erklärbar werden (s. S. 159f.). Aber nicht alle Geheimnisse weder der Permeabilität noch ihres Sonderfalles „Resorption" sind damit aufgeklärt. Hier setzen offenbar die „vitalen" Kräfte ein. Ihre Natur erscheint uns heute, wenigstens bei den Resorptionsvorgängen, nicht mehr ganz so rätselhaft, weil wir wissen, daß die Resorption sehr vieler Stoffe unter Mitbeteiligung von Fermenten der Darmwand erfolgt.

Eine weitere aktive Tätigkeit der Darmwand sind die Kontraktionen der Darmzotten (s. Abb. 67), durch die offenbar der Inhalt des zentralen Chylusgefäßes in die Lymphbahnen weiter befördert und Platz für einen Nachstrom von Flüssigkeit und resorbierten Stoffen aus dem Darmlumen geschaffen wird *(Zottenpumpwerk)*.

Die Resorption von *Wasser* und *anorganischen Salzen*, soweit diese überhaupt resorbierbar sind, erfolgt schon zum großen Teil im Dünndarm, wahrscheinlich wird sogar die gesamte mit der Nahrung zugeführte Flüssigkeit bereits im Dünndarm resorbiert. Im Dickdarm kommt es anscheinend zur Aufnahme des Wassers, das sich in erheblicher Menge (täglich mehrere Liter) mit den Verdauungssekreten in den Darm ergießt.

Die Resorption der *Kohlehydrate* ist erst nach ihrer Aufspaltung bis zu den Monosacchariden möglich. Ob sie dazu, wie VERZÁR für die physiologisch wichtigen Monosaccharide (Glucose, Fructose, Galactose) annimmt,

zunächst phosphoryliert werden müssen, ob sie also als Phosphorsäureester durch die Darmwand hindurchgehen, ist eine noch nicht völlig entschiedene Frage.

Auch ohne Phosphorylierung können Monosaccharide resorbiert werden, für die unphysiologischen Zucker ist das sogar offenbar die Regel. Daß die Umwandlung der resorbierten Monosaccharide noch in dem Sinne weiter geht, daß aus den Hexosephosphorsäuren bereits in der Darmwand Glykogen aufgebaut wird, ist nicht sehr wahrscheinlich. Das resorbierte Kohlehydrat wird vielmehr als Monosaccharid aus der Darmwand ins Blut abgegeben, so daß bei jeder größeren Zuckerresorption eine erhebliche Steigerung des Zuckergehaltes im Pfortaderblute gefunden wird.

Die *Neutralfette* werden wahrscheinlich erst nach völliger Aufspaltung, d. h. als freie Fettsäuren und als Glycerin in den Körper aufgenommen. Die Resorption des glatt in Wasser löslichen Glycerins bietet keine Schwierigkeiten; anders verhält es sich mit den höheren Fettsäuren, die

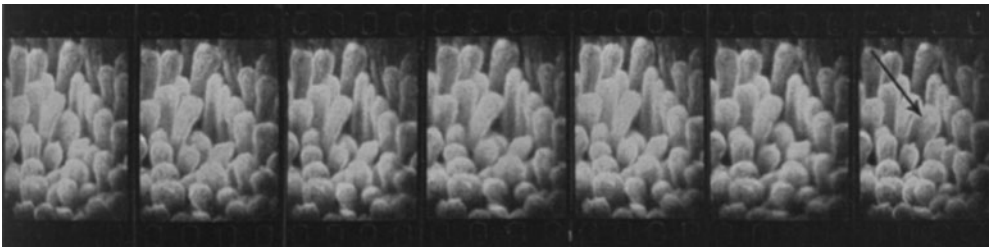


Abb. 67. Bewegung der Darmzotten. (Aus einer kinematographischen Aufnahme der Bewegung der Darmzotten im lebenden Hund ist bei 8—10 Aufnahmen pro Minute jede achte abgebildet. Vergr. 30fach. Besonders deutlich ist die Bewegung der mit einem Pfeil bezeichneten Zotte.) (Nach v. KOKAS und v. LUDANY.)

ebensowenig wie die Fette wasserlöslich sind. Für die Resorption der Fettsäuren ist zunächst ihre Vereinigung mit Gallensäuren zu den wasserlöslichen Choleinsäuren verantwortlich gemacht worden. Gegen diese Anschauung sprechen aber verschiedene Tatsachen. So bedarf es dazu erheblicher Mengen von Gallensäuren. Es erscheint daher wahrscheinlicher, daß die Fettsäuren mit Hilfe der im Pankreassaft vorkommenden Cholesterinesterase (s. S. 262) mit Cholesterin verestert werden. Diese Esterase muß durch Gallensäuren aktiviert werden, so daß den Gallensäuren auf jeden Fall eine wichtige Rolle bei der Resorption der Fettsäuren zukommt.

Die Cholesterinester sind resorbierbar. Sie werden wahrscheinlich durch eine zweite Cholesterinesterase der Darmwand gespalten. Die freiwerdenden Fettsäuren werden dann mit dem ebenfalls resorbierten Glycerin zu Neutralfett aufgebaut. Zum Teil werden sie vielleicht auch in Phosphatide verwandelt (s. S. 263). Neutralfett und Phosphatide werden in das zentrale Chylusgefäß abgegeben. Jedenfalls findet sich bei der Fettresorption der größte Teil des aufgenommenen Fettes als Neutralfett im Ductus thoracicus (s. Tabelle 76, S. 401). Diese Vorstellungen über den Mechanismus der Resorption der Fettsäuren erklären die Bedeutung der Gallensäuren für die Aufnahme der Fette, sie machen es auch verständlich, daß bei der Resorption der Fette im Chylus nicht nur die Neutralfette sondern auch die Phosphatide und das Cholesterin vermehrt sind.

Das *Lecithin* ist erst nach vorhergehender Aufspaltung resorptionsfähig. Über den feineren Mechanismus dieser Spaltung, bei der

wahrscheinlich Lipasen und Phosphatasen zusammenwirken müssen, besteht noch keine Klarheit.

Ebenso wie für die Resorption der Kohlehydrate und der Fette ihre vorherige Aufspaltung eine notwendige Voraussetzung zu sein scheint, ist das auch für die Resorption der *Eiweißkörper* der Fall. Es herrscht kein Zweifel darüber, daß auch sie zum weit überwiegenden Betrage in Form ihrer kleinsten Bausteine, der Aminosäuren, resorbiert und auf dem Blutwege der Leber zugeführt werden. Der Nachweis der Vermehrung der Aminosäuren im strömendem Blute ist schwierig, da sie wegen der sehr reichlichen Durchblutung des Darmes nur gering sein kann. Leitet man aber das aus einem Darmgefäß abströmende Blut durch einen Dialysierschlauch, so treten die leicht diffusiblen Aminosäuren durch die Membran hindurch und lassen sich dann aus dem umgebenden Wasser isolieren. Die Aminosäuren werden zum Teil in den einzelnen Organen zu den organspezifischen Eiweißkörpern aufgebaut, zum Teil in der Leber desaminiert und verbrannt. Es ist weiter erörtert worden, daß die Aminosäuren bereits in der Darmwand wieder zu Bluteiweißkörpern aufgebaut werden können; das ist aber sicherlich nur in ganz geringem Umfange der Fall.

Es ist gelegentlich angenommen worden, daß Eiweiß nicht nur in Form von Aminosäuren resorbiert wird, sondern auch als ungespaltenes Molekül oder in hochmolekularen Spaltprodukten. Das ist wohl nur in ganz geringem Maße möglich und kommt überdies sehr selten vor. Diese Resorption ist mengenmäßig bedeutungslos aber für den Organismus nicht gleichgültig, weil die ungespaltenen Eiweiße nicht artspezifisch sind. Meist handelt es sich um native, also nicht durch Kochen oder sonstige Umwandlungen veränderte Proteine (z. B. rohes Eiereiweiß). Gelangen solche artfremden Eiweißkörper ins Blut, so bilden sich Abwehrstoffe gegen sie (s. S. 79) und der betreffende Organismus ist, wenn der gleiche Eiweißkörper nach einiger Zeit wieder ins Blut gelangt, gegen ihn sensibilisiert. Es treten charakteristische Abwehrreaktionen auf (*Anaphylaxie,* s. S. 400), an denen dann die Aufnahme des artfremden Eiweißes erkannt werden kann.

Schrifttum.

Rona, P. u. H. H. Weber: Fermente der Verdauung. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 3. 1927. — Rosemann, K.: Physikalische Eigenschaften und chemische Zusammensetzung der Verdauungssäfte. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 3. 1927. — Verzár, F.: Absorption from the intestine. London 1936.

B. Die Grundlagen des Stoffwechsels.

a) Der Grundumsatz.

Solange Organismen oder Organe leben, produzieren sie Energie; die Energie entnehmen sie aerob oder anaerob verlaufenden Abbauvorgängen an ihren chemischen Bausteinen. Die in diesen Bausteinen enthaltene Energie kann vollständig nur unter Verbrauch von Sauerstoff, also durch Verbrennungsvorgänge gewonnen werden. Bei den Verbrennungsvorgängen entstehen als charakteristische Endprodukte in größerer Menge Kohlendioxyd, Wasser und Harnstoff. Das Ausmaß der Ausscheidung an Kohlendioxyd und an Harnstoff (zusammen mit anderen N-haltigen Substanzen) kann demnach ebenso wie die Menge des verbrauchten Sauerstoffs als Maß des Stoffumsatzes im Körper dienen. Die Beurteilung des Energie-

umsatzes kann sich weiterhin gründen auf die Messung der Wärmebildung durch den Körper, da man seit den grundlegenden Untersuchungen RUBNERs weiß, *daß auch für den Organismus das Gesetz der Erhaltung der Energie gültig ist.*

Der Verlust an Baustoffen, den ein Organismus durch seine stofflichen Umsetzungen erleidet, muß wettgemacht werden durch eine Zufuhr von Brennstoffen, deren Energiegehalt dem Energiegehalt der umgesetzten Stoffe entspricht. Als *Energieträger der Nahrung* dienen vorzugsweise die Kohlehydrate und die Fette, in geringerem Umfange auch die Eiweißkörper.

Bei ihrer Verbrennung entstehen innerhalb und außerhalb des Körpers aus Fetten und Kohlehydraten die gleichen Endprodukte. Die Eiweißkörper liefern bei ihrer biologischen Verbrennung als typisches Endprodukt ihres unvollständigen Abbaues neben anderen Substanzen den Harnstoff: *physikalische und physiologische Verbrennungswärme* sind deshalb bei ihnen voneinander verschieden, bei Fetten und Kohlehydraten stimmen sie nahezu überein. Den vom Organismus ausnützbaren Teil des Energieinhaltes der Energieträger bezeichnet man auch als ihren *„Nutzwert"*. Nach Tabelle 55 beträgt er für *1 g Fett 9,4 Cal, für je 1 g Kohlehydrat oder Eiweiß 4,1 Cal.*

Tabelle 55.

	Physikalische Verbrennungswärme	Nutzwert
	in Cal	
Fette	9,5	9,4
Kohlehydrate .	4,2	4,1
Eiweiß	5,7	4,1

Der Energiebedarf eines Organismus setzt sich zusammen aus *Grundumsatz* und *Leistungszuwachs. Als Grundumsatz* (Ruheumsatz, Erhaltungsumsatz) *bezeichnet man den Energieumsatz im völlig ruhenden, nüchternen Organismus 12—18 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme bei absoluter Körperruhe, normaler Körpertemperatur und einer Umgebungstemperatur von 20°.* Der Grundumsatz verschiedener Menschen ist verschieden. Er hängt in erster Linie ab von Körpergröße und -gewicht, von Alter und Geschlecht. In grober Annäherung beträgt er pro Kilogramm Gewicht und Stunde etwa 1 Cal, für einen Menschen von 70 kg Gewicht in 24 Stunden also etwa 1700 Cal.

Die Beziehung des Grundumsatzes auf die Einheit des Körpergewichtes ist aber keineswegs befriedigend, da bei verschiedenen Menschen die auf die Gewichtseinheit bezogenen Werte sehr stark voneinander abweichen können. Im allgemeinen sind die pro Kilogramm Gewicht gefundenen Werte um so höher, je niedriger das Körpergewicht ist. Ein verläßlicherer Maßstab als das Körpergewicht ist nach RUBNER die Körperoberfläche. Beim Menschen und bei den meisten Säugetieren weicht die Wärmeproduktion unter den Bedingungen des Grundumsatzes nur wenig von 1000 Cal pro Quadratmeter Oberfläche ab. Man kann also in der Körperoberfläche ein Maß für die Gesamtheit der aktiv tätigen Gewebsmasse des Körpers sehen.

Die genaue Bestimmung der Körperoberfläche ist sehr schwierig. Zu ihrer Berechnung sind eine Reihe von Formeln angegeben worden, die durch Auswertung eines größeren Beobachtungsmaterials gewonnen wurden. Eine verläßliche Berechnung ist möglich nach der Formel von DU BOIS:

$$\underset{\text{in qm}}{\text{Oberfläche}} = \underset{\text{in kg}}{\text{Gewicht}}^{0{,}425} \times \underset{\text{in cm}}{\text{Länge}}^{0{,}725} \times 0{,}007184$$

Die Abhängigkeit des Grundumsatzes von Alter und Geschlecht wirkt sich dahin aus, daß der Grundumsatz pro Quadratmeter Oberfläche mit

zunehmendem Alter kleiner wird und daß er bei Frauen niedriger liegt als bei Männern. Die Tabelle 56 gibt dafür einige Beispiele.

Bei gesunden normalen Menschen betragen die Abweichungen höchstens ± 15% der nach Tabelle 56 errechneten Werte. Der Grundumsatz weicht von den Sollwerten vor allem bei Störungen der Schilddrüsenfunktion in stärkerem Maße nach oben oder unten ab. Steigerungen finden sich nahezu regelmäßig bei der BASEDOWschen Krankheit, Senkungen bei Unterfunktionen der Schilddrüse, also bei Myxödem und Kretinismus (s. S. 209).

Tabelle 56.
Sollwerte für die Wärmebildung pro Quadratmeter Oberfläche und Stunde. (Nach BOOTHBY, BERKSON und DUNN.)

Alter	Männer	Frauen
	Cal/qm und Stunde	Cal/qm und Stunde
6	53,00	50,62
10	48,50	45,90
15	46,35	40,10
20	41,43	36,18
25	40,24	
30	39,34	35,70
35	38,68	
40	38,00	
45	37,37	34,94
50	36,73	33,96
55	36,10	33,18
60	35,48	32,61
65	34,80	32,30

Die Höhe des Grundumsatzes kann bestimmt werden 1. indirekt durch Berechnung aus dem Gaswechsel und 2. durch direkte Ermittlung der Wärmeproduktion des Körpers. Man unterscheidet demnach die Verfahren der *direkten* und der *indirekten Calorimetrie*. Wegen der Beschreibung der Methodik der Bestimmung wird auf REINS Physiologie des Menschen verwiesen. Im allgemeinen ermittelt man den Grundumsatz durch indirekte Calorimetrie, weil sie methodisch einfacher durchzuführen ist. Sie beruht auf der Tatsache, daß bei der Verbrennung von jeweils 1 g Fett, Kohlehydrat oder Eiweiß verschiedene Mengen Sauerstoff verbraucht bzw. Kohlendioxyd gebildet werden. Gleichzeitig ist auch die Calorienbildung verschieden (s. Tabelle 55), so daß die Wärmemenge, die entsteht, wenn 1 l Sauerstoff verbraucht oder 1 l Kohlendioxyd gebildet wird, für die Verbrennung jedes der drei Energieträger einen bestimmten Wert hat. Man bezeichnet ihn als den *calorischen Wert* des Sauerstoffs bzw. der Kohlensäure. Tabelle 57 gibt diese Zusammenhänge wieder.

Tabelle 57.

Es verbrennt 1 g	O_2-Verbrauch ccm	CO_2-Bildung ccm	Wärmebildung in Cal	Calorischer Wert für 1 l	
				O_2	CO_2
Eiweiß	966,3	773,9	4,316	4,485	5,567
Fett	2019,3	1427,3	9,461	4,686	6,629
Stärke	828,8	828,8	4,182	5,047	5,047

Der Respiratorische Quotient. Bei der Verbrennung der Stärke, eines Kohlehydrats, sind Sauerstoffverbrauch und Kohlensäurebildung gleich groß, bei der Verbrennung von Eiweiß und Fett ist der Sauerstoffverbrauch größer als die Kohlensäurebildung (s. Tabelle 57). Bildet man den Quotienten $\frac{CO_2\text{-Bildung}}{O_2\text{-Verbrauch}}$, so hat dieser für jeden der drei Energieträger einen charakteristischen Wert. Man bezeichnet dies Verhältnis von $\frac{CO_2}{O_2}$ als den *Respiratorischen Quotienten (R.Q.)*. Er beträgt für

Kohlehydrat	1,00
Fett	0,707
Eiweiß	0,801

Aus dem Gaswechsel und dem R.Q. läßt sich der Anteil der einzelnen Nahrungsstoffe am Umsatz in einfacher Weise errechnen. Will man ganz exakte Werte haben, so muß der Eiweißumsatz gesondert berücksichtigt werden. Da Eiweiß im Durchschnitt 16% N enthält, ergibt sich die umgesetzte Eiweißmenge, wenn die N-Ausscheidung mit 6,25 multipliziert wird. Nach Tabelle 57 kann man dann errechnen, wieviel Sauerstoff für die Verbrennung dieser Eiweißmenge verbraucht wird und wieviel Kohlensäure dabei entsteht. Diese Werte werden von dem gefundenen Gesamtumsatz abgezogen. Aus den verbleibenden Sauerstoff- und Kohlensäureresten, die nur noch auf die Verbrennung der Fette und Kohlehydrate zu beziehen sind, ergibt sich der *„Nicht-Eiweiß-R.Q."*.

Es wurde z. B. gefunden:

O_2-Verbrauch	380,2 l
CO_2-Bildung	299,8 l
Eiweißumsatz	73,4 g

Dem Eiweißumsatz entsprechen

O_2-Verbrauch	70,9 l (= 73,4 × 0,966 l)
CO_2-Bildung	56,8 l (= 73,4 × 0,774 l)

Es verbleiben für die Verbrennung von Fett und Kohlehydrat
309,3 l O_2 und 243,0 l CO_2
Nicht-Eiweiß-R.Q. = 0,79

Die Größe des Nicht-Eiweiß-R.Q. hängt ab von dem mengenmäßigen Verhältnis, in dem Fette und Kohlehydrate verbrennen. Aus Abb. 68 läßt sich ablesen, welchen Anteil bei jedem R.Q.-Wert die Fette und die Kohlehydrate an den Verbrennungen haben. Bei einem R.Q.-Wert von 0,85, wie er bei normaler Ernährung meist beobachtet wird, verbrennen also Fette und Kohlehydrate in gleicher Menge, bei einem R.Q. von 0,79 würden die Kohlehydrate zu 30%, die Fette zu 70% die Energielieferung decken. Aus der Abb. 68 lassen sich auch die den verschiedenen R.Q.-Werten entsprechenden calorischen Werte des Sauerstoffs und der Kohlensäure ablesen. Da sich der Sauerstoffverbrauch experimentell einfacher ermitteln läßt als die Kohlensäurebildung, benutzt man gewöhnlich ihn als Grundlage der indirekten Calorimetrie. Für praktische Zwecke kann man im übrigen ohne einen großen Fehler zu machen von einer Korrektur für den Eiweißumsatz absehen, und man kann weiterhin der Berechnung ein für alle mal einen (normalen) R.Q. von 0,85 zugrunde legen. *Unter diesen vereinfachten, aber für praktische Zwecke völlig ausreichenden Bedingungen erhält man also den Grundumsatz aus dem Sauerstoffverbrauch durch Multiplikation mit 4,86.*

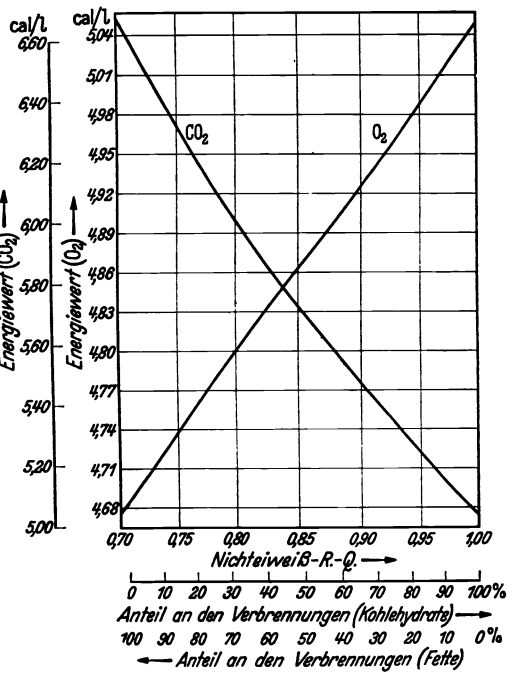


Abb. 68. Kalorischer Wert für O_2 und CO_2 bei verschiedenen R.Q.-Werten.

b) Der Gesamtumsatz.

1. Abhängigkeit von der Arbeitsgröße.

Der Grundumsatz ist die Grundlage, auf der sich der gesamte Energiehaushalt aufbaut. Jede Inanspruchnahme der Leistungsfähigkeit der Körpers bedingt einen Leistungszuwachs im Energiewechsel. *Der in seiner Höhe für ein Individuum feststehende Grundumsatz ergibt zusammen mit einem in seiner Höhe wechselnden Leistungszuwachs den Gesamtumsatz.* Schon Nahrungsaufnahme und -verarbeitung steigern den Umsatz um etwa 15% über den Grundumsatz, geringe Körperbewegungen um 25%, stärkere um einen der Arbeitsgröße entsprechenden Betrag. Aus den Tabellen 58 und 59 sind nähere Einzelheiten zu ersehen.

Tabelle 58. Abhängigkeit des Umsatzes von der Körperhaltung. (Nach BENEDICT und MURSCHHAUSER.)

Körperhaltung	Cal/min
Liegen (Grundumsatz) . .	1,14
Sitzen	1,19
Stehen, lässige Haltung . .	1,25
Stehen, mit Anlehnen . . .	1,18
Stehen, stramme Haltung .	1,30
Stehen, mit Armschwingen (wie bei raschem Gehen)	3,13

Unter normalen äußeren Lebensbedingungen aber ohne irgendwelche besonderen körperlichen Leistungen beträgt der Gesamtumsatz ungefähr 2400 Cal. Jede wirkliche körperliche Arbeit führt zu weiteren Steigerungen. Die Tabelle 60 zeigt wie sich die Beanspruchung durch verschiedene Berufsarten auf den Energieumsatz und -bedarf auswirkt. In welchem Ausmaße Muskeltätigkeit den Umsatz erhöht, geht auch aus den folgenden Zahlen hervor. Unter Grundumsatzbedingungen entfällt etwa 20—25% des Umsatzes auf die Muskulatur, der dadurch bedingte Sauerstoffverbrauch beträgt etwa 1,7 ccm pro Minute und kg-Gewicht. Bei maximaler Arbeitsleistung steigt dieser Verbrauch auf etwa 180 ccm pro Minute und kg.

Tabelle 59. Abhängigkeit des Gesamtumsatzes von der Arbeitsgröße. (Nach TIGERSTEDT.)

Arbeitsgröße in mkg	Gesamtumsatz in Cal
50000	3000
100000	3600
150000	4200
200000	4800

Von besonderer Bedeutung ist der *Energiebedarf des wachsenden Organismus.* Hier addiert sich zu dem Leistungszuwachs, den die körperliche Betätigung mit sich bringt, der Zuwachs durch den *Baustoff-*

Tabelle 60. Energiebedarf verschiedener Berufsarten. (Nach ERTEL.)

Berufsart	Energiebedarf für 24 Stunden in Cal
Überwiegend sitzende Beschäftigung:	
Kopfarbeiter, Kaufleute, Beamte, Büroangestellte	2200—2400
Leichte Muskelarbeit:	
Schneider, Feinmechaniker, Setzer, Ärzte	2600—2800
Mäßige Muskelarbeit:	
Schuhmacher, Briefträger, Laboratoriumsarbeit	3000
Stärkere Muskelarbeit:	
Metallarbeiter, Maler, Tischler	3400—3600
Schwere Muskelarbeit:	
Maurer, Schmiede, Erdarbeiter, landwirtschaftliche Arbeiter, Sportsleute	4000—4500
Schwerste Muskelarbeit:	
Steinhauer, Holzhacker, landwirtschaftliche Arbeiter während der Ernte	5000

wechsel für Wachstum und Vermehrung der Körpersubstanz. Die Abb. 69 zeigt, daß für diesen Zweck im ersten Lebensjahr ein erheblicher Teil der gesamten umgesetzten Energie verwandt wird. Mit zunehmendem Alter wird die Beanspruchung durch den Baustoffwechsel kleiner, aber ein Hinweis auf die Tabelle 56 genügt, um deutlich zu machen, daß im kindlichen Alter allein schon der höhere Grundumsatz pro Flächeneinheit einen relativ hohen Energieumsatz bedingt und damit eine entsprechend hohe Energiezufuhr mit der Nahrung nötig macht.

2. Abhängigkeit von der Temperatur.

Die von einem ruhenden Organismus gebildete Wärme wird von ihm nur zu einem ganz geringen Teil in Arbeit umgesetzt, zum weit überwiegenden Anteil geht sie auf verschiedenen Wegen verloren. Über diese Wege gibt Tabelle 61 Aufschluß, in der die Verteilung der Wärmeabgabe des ruhenden Menschen bei mittlerer Zimmertemperatur und Luftfeuchtigkeit zusammengestellt sind.

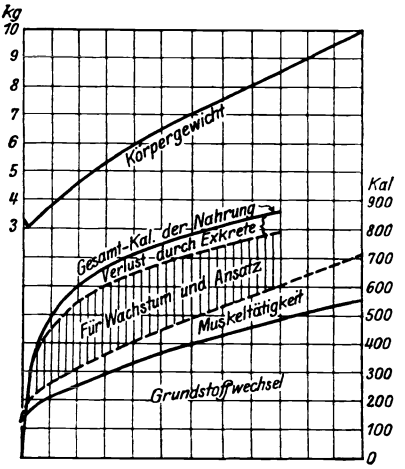


Abb. 69. Stoffwechsel im ersten Lebensjahr. (Nach GROSSER.)

Bei mittlerer Temperatur entfällt also auf die Strahlung fast 44%, auf die Erwärmung der umgebenden Luft fast 31% der gesamten Wärmeabgabe. Bei mittlerer Umgebungstemperatur wird demnach $^3/_4$ der im Organismus des ruhenden Menschen gebildeten Wärme abgegeben, indem dazu die Temperaturdifferenz benutzt wird, die zwischen dem Organismus und seiner Umgebung besteht. Da die Wasserverdunstung von der Haut durch die Bewegung und die Feuchtigkeit der Luft mitbestimmt wird, spielen also für die Größe der Wärmeabgabe physikalische Faktoren der Umwelt eine entscheidende Rolle. Beim Menschen kommt als besonderer Faktor, der in schwer zu übersehender Weise in die Wärmeabgabe eingreift, die Kleidung hinzu, die den direkten Kontakt zwischen Körper und Umwelt verhindert.

Tabelle 61. Wärmeökonomie des ruhenden Menschen. (Nach RUBNER.)

	Cal
Arbeit	51
Atmung	77
Wasserverdunstung von der Haut	558
Erwärmung der umgebenden Luft	833
Strahlung	1181
	2700

Es gibt Tiere, deren Körpertemperatur in erheblichem Umfange von der Temperatur der Umgebung abhängt. Man nennt sie wechselwarm oder *poikilotherm*. Bei den höheren Wirbeltieren und beim Menschen wird dagegen die Körpertemperatur innerhalb ganz enger Grenzen konstant gehalten. Diese Lebewesen nennt man gleichwarm oder *homoiotherm*. Es ist demnach klar, daß bei diesen Tieren die Wärmebildung und die Wärmeabgabe mit der Wärmeregulation aufs engste zusammenhängen. Es wird dieserhalb auf die Darstellung in REIN, Physiologie des Menschen, verwiesen.

Hier sollen nur kurz einige grundsätzliche Fragen behandelt werden. Es besteht prinzipiell die Möglichkeit, daß die Temperatur des Körpers von zwei Seiten aus geregelt werden kann, 1. durch Veränderung der

Verbrennungsvorgänge, also auf chemischem Wege, 2. durch Veränderung der Wärmeabgabe durch Änderung der physikalischen Faktoren, wie Hautdurchblutung, Schweißbildung und Wasserverdampfung. Tatsächlich werden diese beiden theoretisch möglichen Wege der Wärmeregulation auch benutzt. Man bezeichnet sie nach RUBNER als *chemische* und *physikalische Wärmeregulation*. Es ist allerdings fraglich, ob es eine chemische Wärmeregulation in dem Sinne gibt, daß eine Steigerung der Temperaturdifferenz zwischen Körper und Umwelt wegen der damit verbundenen Abkühlung automatisch zu einer Steigerung der Verbrennungen im Ruhestoffwechsel führt. Dagegen führt jede stärkere Abkühlung reflektorisch zu Muskelbewegungen, wie sie in Zittern oder der Bildung einer Gänsehaut zum Ausdruck kommen. Damit ist aber auch eine Steigerung der Wärmebildung im Sinne einer chemischen Regulation in Gang gebracht. In welchem Umfange der Stoffwechsel und damit die Wärmeabgabe durch Änderung der Außentemperatur verändert wird, zeigt ein in Tabelle 62 angeführter Versuch. In vielen anderen Fällen ergaben sich prinzipiell die gleichen Verhältnisse. Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß sowohl Erniedrigung wie Erhöhung der Außentemperatur zu Steigerungen der Kohlensäureabgabe führt. Dazwischen liegt ein Temperaturbereich, in dem der Umsatz ein Minimum aufweist. Man spricht von der *Indifferenztemperatur* oder dem Gebiet der *thermischen Neutralität*. Für den Menschen liegt sie etwa bei 20° (deshalb Bestimmung des Grundumsatzes bei 20°!). Die gesteigerte Wärmeabgabe unterhalb der Indifferenztemperatur beruht auf der Steigerung der Wärmeproduktion, ist also chemische Regulation. Die gesteigerte Wärmeabgabe oberhalb der Indifferenztemperatur ist physikalische Regulation.

Tabelle 62. Wärmeabgabe des Menschen bei Wechsel der Außentemperatur. (Nach VOIT.)

Außentemperatur ° C	CO_2-Abgabe in g pro Stunde
4,4	35,1
6,5	34,3
9,0	32,0
14,3	25,8
16,2	26,4
23,7	27,5
24,2	27,6
26,7	26,7
30,0	28,4

c) Die Deckung des Energiebedarfs.

1. Das Gesetz der Isodynamie.

Als Energieträger stehen dem Organismus Eiweiß, Fett und Kohlehydrat zur Verfügung, so daß es an sich als gleichgültig erscheinen könnte, durch welche Stoffe der Energiebedarf gedeckt wird. Unter den besonderen Lebensbedingungen verschiedener Völker wird tatsächlich der eine der Energieträger in der Nahrung auf Kosten der anderen bevorzugt. Unter normalen Ernährungsbedingungen der meisten Völker wird aber der Nahrungsbedarf gleichmäßig auf die drei Stoffklassen verteilt. Dies ist, wie RUBNER gefunden hat, möglich, weil es vom energetischen Standpunkt aus gleichgültig ist, durch welche Nahrungsstoffe die zur Deckung des Energieumsatzes verbrannte Körpersubstanz ersetzt wird: *Die verschiedenen Energieträger der Nahrung treten bei ihrer Verbrennung im Körper nach Maßgabe ihrer Verbrennungswärmen für einander ein. Nach diesem „Gesetz der Isodynamie" ist 1 g Fett mit 2,27 g Eiweiß oder Kohlehydrat energetisch gleichwertig oder isodynam.* Das Gesetz der Isodynamie ist zwar nicht mit aller Strenge gültig, aber die Abweichungen sind geringfügig. Wichtig ist nur, daß der Organismus einen bestimmten Minimalbedarf an Eiweiß hat, der nicht durch Fett oder Kohlehydrat ersetzt werden kann (s. S. 329f.).

Wenn es so aus energetischen Gründen auch gleichgültig ist, durch welche Nahrungsstoffe der Energiebedarf befriedigt wird, so haben sich doch bei den verschiedenen Völkern und auch Menschen ganz bestimmte Lebensgewohnheiten herausgebildet, so daß man aus den Verbrauchsziffern einer Bevölkerungsgruppe einen Nahrungsverbrauch errechnen kann, der dem tatsächlichen Bedarf entspricht. RUBNER hat die Verbrauchsziffern für 470 Millionen Menschen durchgerechnet und dabei bei Beziehung auf ein Körpergewicht von 70 kg einen Verzehr von 3370 Cal gefunden. Der Anteil von Fett und Kohlehydraten war in den Kostformen der verschiedenen Völker ganz außerordentlich verschieden, dagegen wurden fast überall auf der Erde pro Tag etwa 100 g Eiweiß aufgenommen. In Tabelle 63 sind die Zahlen angeführt, die VOIT bei statistischen Erhebungen an der Münchener Bevölkerung erhalten hat. Sie sind als *Voitsches Kostmaß* lange Zeit die Grundlage für die Berechnung des Nahrungsbedarfs bei Massenernährungen gewesen. Aus diesen und vielen anderen statistischen Erhebungen läßt sich vor allen Dingen eine weitgehende Konstanz in der Höhe des Eiweißkonsums erkennen. Sie weisen darauf hin, daß ein Teil der Nahrungszufuhr in Form von Eiweiß geschehen muß.

Tabelle 63. VOITsches Kostmaß.

Verbrauch pro Tag	Cal
118 g Eiweiß	483
56 g Fett	527
500 g Kohlehydrat . . .	2100
	3110

2. Die spezifisch-dynamische Wirkung.

Wenn man einem Organismus durch die Nahrung eine Energiemenge zuführt, die dem ermittelten Grundumsatz entspricht, so zeigt sich, daß anschließend eine diesen Grundumsatz übersteigende Energiemenge in Freiheit gesetzt wird: Zufuhr und Verarbeitung der Nahrungsmittel bedingen also eine Steigerung der Stoffwechselvorgänge. RUBNER hat diese Wirkung der Nahrungsaufnahme als *spezifisch-dynamische Wirkung (s. d. W.)* bezeichnet. Die s. d. W. hält etwa 12 Stunden an. Ihr Bestehen ist auch der Grund dafür, daß man Grundumsatzbestimmungen erst frühestens 12 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme durchführen kann. Die Höhe der s. d. W. ist für die verschiedenen Brennstoffe verschieden. Im Mittel beträgt sie für Eiweiß etwa 16%, für Kohlehydrate etwa 6% und für Fette 3% des Brennwertes. Bei normaler gemischter Kost kann man sie für den gesunden, im Stoffwechselgleichgewicht befindlichen Menschen zu etwa 8—20% annehmen.

Die Ursachen für das Bestehen einer s. d. W. sind trotz vieler Untersuchungen nicht völlig klar. Wegen ihrer Größe ist besonders die s. d. W. der Eiweißkörper vielfach bearbeitet worden. Wahrscheinlich hängt sie mit den Vorgängen der Desaminierung zusammen; denn Aminosäuren haben eine s. d. W. von gleicher Größe. Daneben ist wahrscheinlich aber auch der weitere Abbau und Umbau der nach der Desaminierung verbleibenden Kohlenstoffketten noch mit einer s. d. W. verbunden. Es drücken sich also wohl in der s. d. W. die gesamten Umbau- und Abbauvorgänge des Stoffwechsels aus.

3. Der Eiweißumsatz.

α) Eiweißminimum und N-Gleichgewicht.

Es wurde oben angedeutet, daß ein Teil der Energiezufuhr durch Eiweiß gedeckt werden muß. Die Ursache dafür ist nicht die energetische

sondern eine besondere funktionelle Bedeutung der Eiweißkörper. Die Eiweißbausteine der Zellen erfahren während des Lebens dauernd Umformungen und unterliegen einem gewissen Abbau. Ebenso gehen durch die Abschilferung der Haut, durch Wachstum von Nägeln und Haaren, durch die Sekrete der Drüsen stets Eiweißkörper verloren, so daß auch bei eiweißfreier Ernährung eine gewisse N-Ausscheidung festzustellen ist. Dieser Verlust muß durch Zufuhr von Eiweiß mit der Nahrung ersetzt werden. RUBNER bezeichnet diesen Eiweißverlust als die *Abnutzungsquote*. Ihre Größe ist von den sonstigen Lebensumständen abhängig. Ernährt man einen Organismus calorisch ausreichend oder mehr als ausreichend mit Kohlehydraten, so hat sie einen minimalen Wert. Man spricht daher von ihr auch als der *minimalen N-Ausscheidung* oder dem *endogenen N-Gleichgewicht* (FOLIN) oder dem *absoluten Eiweißminimum*, weil sie dem endogenen Eiweißstoffwechsel entspricht.

Verfüttert man eine der minimalen N-Ausscheidung entsprechende Eiweißmenge, so steigt die N-Ausscheidung meist noch an, übertrifft also den N-Gehalt der zugeführten Eiweißmenge. Erst durch eine weitere Steigerung der Eiweißzufuhr wird die N-Zufuhr gleich der N-Ausscheidung, es stellt sich dann ein Gleichgewicht ein, das man als das *minimale N-Gleichgewicht* bezeichnen kann. RUBNER bezeichnete diese Menge als das *physiologische Eiweißminimum*.

Tabelle 64.
Einstellung des N-Gleichgewichtes.

Tag	N-Aufnahme pro Tag g	N-Abgabe pro Tag g	N-Bilanz pro Tag g
	a) Mit steigenden Eiweißmengen		
1	17,0	18,6	— 1,6
2	51,0	41,6	+ 9,4
3	51,0	44,5	+ 6,5
4	51,0	47,3	+ 3,7
5	51,0	47,9	+ 3,1
6	51,0	49,0	+ 2,0
7	51,0	49,3	+ 1,7
8	51,0	51,0	0
	b) Mit abnehmenden Eiweißmengen		
1	51,0	51,0	0
2	34,0	39,2	— 5,2
3	34,0	36,9	— 2,9
4	34,0	37,0	— 3,0
5	34,0	36,7	— 2,7
6	34,0	34,9	— 0,9

Steigert man die Eiweißzufuhr nach Erreichung des minimalen N-Gleichgewichtes weiter, so wird die N-Bilanz zunächst positiv, d. h. der Körper hält geringe Eiweißmengen zurück, aber nach wenigen Tagen stellt sich ein neues Gleichgewicht in der Höhe der jeweiligen Eiweißzufuhr ein. Es läßt sich also, nachdem der Körper einmal das minimale N-Gleichgewicht erreicht hat, mit jeder dieses Minimum überschreitenden Eiweißmenge ein N-Gleichgewicht einstellen. Geht man von einer das minimale N-Gleichgewicht übersteigenden Eiweißmenge wieder zu einer geringeren Eiweißzufuhr zurück, so wird nunmehr die N-Bilanz negativ: Der Körper scheidet also mehr N aus, als er in Form von Eiweiß zu sich nimmt. Aber ebenso wie bei Steigerung der Eiweißzufuhr stellt sich bei ihrer Senkung der Organismus wieder auf das der Zufuhr entsprechende Maß der Ausscheidung ein (s. Tabelle 64). Es wird also auf jeden Fall, wenn auch mit einer gewissen Latenz, sobald die Eiweißzufuhr das minimale N-Gleichgewicht überschreitet, ein N-Gleichgewicht erreicht, *der Organismus kann sich dann mit jeder Eiweißmenge ins Gleichgewicht setzen*. In dem Bestehen der Latenz kann man ein Zeichen einer geringen Eiweißspeicherung erblicken.

Die Höhe des minimalen Gleichgewichtes ist von der Art der Ernährung abhängig. Erfolgt die Deckung des Energiebedarfes durch Kohlehydrate, so erhält man den niedrigsten Wert für dieses Gleichgewicht. Ersetzt man das Kohlehydrat durch äquivalente Mengen von Fett, so wird das

minimale N-Gleichgewicht erst mit größeren Eiweißmengen erreicht. Kohlehydrate wirken also in höherem Umfange eiweißsparend als Fett. Von Bedeutung für die Höhe des minimalen N-Gleichgewichtes ist weiterhin ein mittlerer Salzgehalt der Nahrung: salzfreie und salzarme aber auch sehr salzreiche Kost erhöhen die Abnutzungsquote und damit auch das minimale N-Gleichgewicht.

Es ist nach diesen Angaben verständlich, daß die Höhe der Abnutzungsquote nicht konstant sein kann. Die Angaben über die Höhe der minimalen N-Ausscheidung schwanken zwischen 13 und 26 g, das *minimale N-Gleichgewicht (physiologisches Eiweißminimum) beträgt etwa 30—40 g.* Die Frage, ob dieses physiologische Eiweißminimum auf jeden Fall ausreicht, den Körper voll arbeits- und funktionsfähig zu erhalten, ist sehr vielfältig experimentell bearbeitet und theoretisierend behandelt worden. Vertreter extremer Ernährungsvorstellungen halten Eiweißnahrung über das unbedingt erforderliche Mindestmaß hinaus für schädlich. Es kann nicht genug betont werden, daß weder die experimentelle Untersuchung noch die Erfahrung des täglichen Lebens den geringsten Anhaltspunkt für die Richtigkeit dieser Vorstellungen erbracht haben. Eher hat sich das Gegenteil gezeigt, daß bei manchen Menschen eiweißknappe Ernährung die Leistungsfähigkeit herabsetzt. So kann man sagen, daß dem Organismus eine Eiweißmenge zugeführt werden muß, die ihn zu voller Leistungsfähigkeit und Widerstandskraft befähigt. Dieses *praktische* oder *hygienische Eiweißminimum* (RUBNER) *kann mit etwa 80 g angesetzt werden.* Allgemeiner ist die Forderung, daß der bestehende Calorienbedarf zu etwa 15% durch Eiweiß gedeckt werden soll.

β) Die biologische Wertigkeit der Eiweißkörper.

Die Höhe des praktischen Eiweißminimums, die oben mit 80 g angegeben wurde, ist keineswegs eine absolut feststehende Größe. Sie ist vielmehr von der Art der Eiweißnahrung abhängig. Es ist im Versuch möglich, die Eiweißzufuhr durch Zufuhr von Eiweißhydrolysaten oder durch Verfütterung von Aminosäuren zu ersetzen. Dabei hat sich herausgestellt, daß bestimmte Aminosäuren in der Nahrung fehlen können, andere in ihr enthalten sein müssen, daß es also entbehrliche und unentbehrliche Aminosäuren gibt (s. S. 360). Wenn man versucht, den Eiweißbedarf durch verschiedene Eiweißkörper zu decken, so kann man feststellen, daß von ihnen dazu ganz verschiedene Mengen notwendig sind, ja daß es Eiweißkörper gibt, deren alleinige Verfütterung Wachstum und Gewichtserhaltung nicht gewährleistet. Die Ursache für dieses Verhalten wird klar, wenn man erfährt, daß Zulage bestimmter Aminosäuren zu einer derartigen unzureichenden Eiweißnahrung diese vollwertig macht. Davon ob ein Eiweißkörper die lebensnotwendigen unentbehrlichen Aminosäuren in ausreichendem Maße enthält oder nicht, wird es abhängen, ob das praktische Eiweißminimum niedrig oder hoch ist.

THOMAS hat als erster den verschiedenen Nährwert der Eiweißkörper, den er als ihre *biologische Wertigkeit* bezeichnete, zahlenmäßig zu bestimmen gesucht. Er fand die folgenden relativen Werte: Rindfleisch 105, Kuhmilch 100, Erbsen 58, Kartoffeln 79 und Weizenmehl 40. Späterhin sind vielfach weitere Bestimmungen der biologischen Wertigkeit durchgeführt worden, die zum Teil abweichende Ergebnisse hatten. Trotzdem kann man aus der Gesamtheit des vorliegenden Materials schließen, daß die tierischen Eiweißkörper, weil sie in ihrer Struktur mit den Proteinen des menschlichen oder eines anderen tierischen Organismus die größere

Ähnlichkeit haben, auch die höchste biologische Wertigkeit besitzen. Die Wertigkeit der pflanzlichen Eiweißkörper ist im allgemeinen geringer.

Da im allgemeinen der Eiweißbedarf des Körpers nicht mit einem einzigen Eiweißkörper gedeckt wird, ist von größerer Wichtigkeit als die biologische Wertigkeit der *Ergänzungswert* der einzelnen Eiweißkörper. Dieser drückt sich darin aus, daß mehrere biologisch unterwertige Eiweißkörper sich zu einem biologisch vollwertigen Gemisch ergänzen (McCollum).

Schrifttum.

Ertel, H.: Die Grundlagen der deutschen Volksernährung. Leipzig 1938. — Lehmann, G.: Der respiratorische und der Gesamtumsatz. Handbuch der Biochemie, Erg.-Werk, Bd. 2. 1934. — Lusk, G.: The elements of the science of nutrition, 4. Aufl. Philadelphia u. London 1928. — Rubner, M.: Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung. Berlin u. Wien 1902.

d) Die Grundlagen des intermediären Stoffwechsels.

Der Aufnahme der Nahrungsstoffe in den Organismus und ihrem Einbau in die Substanz oder in die Struktur des Körpers, der *Assimilation*, folgt ihr Abbau unter Freisetzung der in ihnen enthaltenen Energie. Diesen Teil des Stoffwechsels nennt man *Dissimilation*.

Als Endprodukte des Stoffwechsels entstehen aus Fetten und Kohlehydraten Kohlendioxyd und Wasser, aus den Eiweißstoffen daneben auch noch Harnstoff. Außerdem wird aber unter den Ausscheidungsprodukten des Körpers noch eine größere Zahl von anderen Stoffen gefunden, die aus der aufgenommenen Nahrung oder aus den umgesetzten Körperbausteinen bei ihrer Umsetzung im Körper entstanden sind. Zum Teil geben diese Stoffe wichtige Hinweise darauf, daß sich die Dissimilation über eine Reihe von Zwischenstufen vollzieht, daß also die Endprodukte des Stoffwechsels aus den Ausgangsprodukten nicht auf direktem Wege entstehen. Man nennt den Teil des Stoffwechsels, der zwischen den Ausgangs- und den Endprodukten liegt, den *intermediären oder Zwischenstoffwechsel*. Er umfaßt also alle die Vorgänge, die auf dem Wege dieses Zwischenstoffwechsels sich abspielen und er befaßt sich mit denjenigen Stoffen, die im Verlaufe des Zwischenstoffwechsels entstehen. Da das Ideal des Stoffwechsels die vollständige Verbrennung eines Stoffes ist, weil nur dann die in ihm enthaltene Energie restlos freigesetzt werden kann, ist es verständlich, daß Zwischenprodukte des Stoffwechsels gewöhnlich nur in geringer Zahl und in geringer Menge aufgefunden werden können. Im allgemeinen gelingt es also nicht ohne weiteres, in die Wege des intermediären Stoffwechsels Einblick zu erhalten.

Gelegentlich vermitteln spontan auftretende oder durch krankhafte Veränderungen bedingte Stoffwechselstörungen jedoch das Auftreten von Stoffen, die als obligate Zwischenprodukte des Stoffwechsels angesehen werden müssen. Wegen der bestehenden Stoffwechselstörung ist ihr weiterer Umsatz unterbrochen und dadurch der Schleier, der das Geheimnis der intermediären Umsetzungen verhüllt, teilweise gelüftet. Auch durch experimentelle Eingriffe lassen sich Störungen des Zwischenstoffwechsels auslösen. Es gelingt z. B. den intermediären Kohlehydratstoffwechsel durch Vergiftung der Organe, in denen er sich abspielt, zu unterbrechen. Dies ist durch Natriumfluorid und durch Salze der Monojod- und Monobromessigsäure möglich. Unter diesen Bedingungen kann man Zwischenstufen des Kohlehydratabbaus, die unter normalen Bedingungen jeweils

nur in geringen Mengen entstehen und sehr rasch wieder verschwinden, weil sie weiter umgesetzt werden, in erheblichen Mengen abfangen. Die grundlegenden und klärenden Entdeckungen über den intermediären Kohlehydratstoffwechsel sind tatsächlich auf diesem Wege gemacht worden (s. S. 339f.).

Eine weitere Methode, den Verlauf des Zwischenstoffwechsels zu verfolgen, besteht darin, bestimmte Stoffe, deren Abbau man untersuchen will oder die als Zwischenstufen in Frage kommen könnten, auf isolierte Organe einwirken zu lassen und diese künstlich mit Blut oder einer anderen Nährflüssigkeit zu durchströmen. In der Durchströmungsflüssigkeit lassen sich dann oft Abbaustufen der zugesetzten Stoffe auffinden. Diese Methode hat besonders an der isolierten, künstlich durchströmten Leber zu schönen Ergebnissen geführt.

Auch Fütterungsversuche sind zur Aufklärung des Schicksals mancher lebenswichtiger Stoffe im Körper herangezogen worden. Hierbei geht man so vor, daß man die zu untersuchende Substanz mit einem unverbrennlichen Rest beschwert und versucht, im Harn der Versuchstiere Stoffe aufzufinden, die diesen Rest noch enthalten. Auf diese Weise ist z. B. die β-Oxydation der Fettsäuren aufgefunden worden.

In den letzten Jahren ist mit zunehmendem Erfolg die *Anwendung isotoper Elemente* in den Dienst der Erforschung des Zwischenstoffwechsels und seiner Zusammenhänge gestellt worden. Das Prinzip dieses Vorgehens besteht darin, daß man in die zu untersuchenden Stoffe ein Isotop der es aufbauenden Elemente in größerer Menge einführt, als es in den natürlich vorkommenden Stoffen enthalten ist. Man kann z. B. Verbindungen herstellen, in denen der Wasserstoff teilweise durch schweren Wasserstoff (Deuterium; ^{2}H) ersetzt ist oder die einen höheren Gehalt an ^{15}N, ^{18}O oder ^{32}P enthalten. Diese Verbindungen sind also „markiert", und wegen dieser Markierung kann ihr Schicksal im Körper verfolgt werden. Es gelingt nämlich durch geeignete Methoden die betreffenden Isotope nachzuweisen und zu bestimmen. Besonders leicht ist dies möglich bei radioaktiven Isotopen, wie sie etwa außer für P auch für Na, K, Mg, Ca, Fe, Cu, Mn und Zn bekannt und zum Teil auch in der Erforschung des Mineralstoffwechsels angewandt worden sind.

Für die Anwendung der Isotopen in der Stoffwechselforschung sollen hier nur einige Beispiele angeführt werden. Injiziert man einem Versuchstier Natriumphosphat mit einem geringen Gehalt an dem Isotop ^{32}P, so verschwindet der markierte Phosphor in kürzester Zeit aus der Blutbahn. Er wird fast zur Hälfte im Knochen, zu einem Viertel im Muskel, zu je etwa einem Achtel im Verdauungskanal und in der Leber wiedergefunden. Der Rest verteilt sich auf die übrigen Organe. Wir ersehen aus diesem Versuch, daß die Ablagerung gerade in den Organen erfolgt, mit deren Funktion der Phosphatstoffwechsel auf das Engste verknüpft ist. Im Muskel konnten mit Hilfe von ^{32}P auch die Verschiebungen der Phosphorsäure, die mit dem Kohlehydratstoffwechsel in diesem Organ verbunden sind (s. S. 338f. und 425f.), verfolgt werden. Durch diese Versuche konnte eine wertvolle Bestätigung der schon auf anderen Wegen erhaltenen Ergebnisse gewonnen werden.

Diese und andere Versuche mit Isotopen lehren uns, daß ein ständiger Austausch der Bausteine des Körpers gegen die mit der Nahrung zugeführten gleichartigen Stoffe stattfindet.

Es läßt sich z. B., um nur noch ein weiteres Beispiel anzuführen, zeigen, daß nach Verfütterung der Aminosäure Leucin, die einen geringen Gehalt an dem Isotop ^{15}N hat, die Serumeiweißkörper und die Eiweißkörper der verschiedensten Organe einen bestimmten Gehalt an diesem N-Isotop aufweisen. Dieser Versuch legt auch Zeugnis ab für die Fähigkeit des Körpers zur Synthese bestimmter Aminosäuren; denn das Isotop ^{15}N findet sich im Verbande der Eiweißkörper nur noch zu 30% im Leucin, zu 70% aber in den anderen Aminosäuren mit Ausnahme des Lysins. Nicht nur die anorganischen sondern

auch die organischen Bausteine des Körpers unterliegen demnach einem intensiven und dauernden Umbau. Ja, man gewinnt aus den Versuchen mit Isotopen nahezu völlige Gewißheit darüber, daß *die dem Körper zugeführten Nährstoffe nicht einem sofortigen Abbau oder der baldigen Ausscheidung unterliegen, sondern zunächst in seinen Bestand eingefügt werden* und daß entsprechende Mengen des betreffenden Körperbausteins dem dissimilatorischen Stoffwechsel anheimfallen. Die zugeführten isotopen Elemente werden im Körper sogar lange Zeit festgehalten, da z. B. noch nach Monaten erst ein kleiner Teil des zugeführten markierten P mit dem Harn oder dem Kot ausgeschieden worden ist.

Schrifttum.

HEVESY, G.: The application of isotopic indicators in biological Research. Enzymologia (Haag) **5**, 138 (1938/39). — SCHOENHEIMER, R. u. D. RITTENBERG: The study of intermediary metabolism of animals with the aid of isotopes. Physiol. Rev. **20**, 218 (1940).

C. Der Stoffwechsel der Kohlehydrate.

a) Umsatz der Kohlehydrate.

Die Verdauung und Resorption der verschiedenen Kohlehydrate ist in einem früheren Kapitel beschrieben worden. Die resorbierten Monosaccharide werden wahrscheinlich so wie sie vom Darm aufgenommen wurden, d. h. als Glucose, Fructose oder Galactose, durch die Pfortader der Leber zugeführt. Im allgemeinen Kreislauf, also im Blut, das die Leber bereits passiert hat, findet man unter normalen Ernährungsbedingungen lediglich Traubenzucker: *der normale Blutzucker ist d-Glucopyranose* (s. S. 13). Seine Konzentration beträgt im Durchschnitt 0,1% (0,08—0,12%). Das Pfortaderblut enthält dagegen bei Resorption größerer Kohlehydratmengen bis zu 0,4% Glucose. Die Leber baut aus der zuströmenden Glucose (und Fructose) Glykogen auf und speichert die Kohlehydrate vorübergehend in dieser Form, so daß nach kohlehydratreicher Nahrung ihr Glykogengehalt auf etwa 20% ansteigen kann. Das Leberglykogen ist eine leicht verfügbare Energiereserve. Fortlaufend erfolgt ein gewisser Abbau von Glykogen in der Leber, damit der Zuckergehalt des Blutes *(Blutzuckerspiegel)* auf konstanter Höhe gehalten wird (s. S. 398); denn ruhende und in erhöhtem Maße tätige Organe nehmen dauernd Zucker aus dem Blute auf, den sie zur Bestreitung ihres Stoffwechsels verbrauchen. Der Zuckergehalt des venösen Blutes ist gewöhnlich um etwa 4 mg-% niedriger als der des arteriellen. Das Hauptorgan des Zuckerverbrauchs ist die quergestreifte Muskulatur. Jedoch kann sie im Vergleich zur Leber nur geringe Kohlehydratmengen speichern, ihr Glykogengehalt beträgt im Mittel etwa 0,5%. Der Ersatz des in den Organen verbrauchten Kohlehydrats geht zu Lasten des Blutzuckers und damit indirekt des Leberglykogens. Exstirpiert man nämlich bei Versuchstieren die Leber, so sinkt nach einigen Stunden der Blutzucker auf ganz niedrige Werte (0,03%), und es kommt zu hypoglykämischen Erscheinungen (s. S. 207).

Enthält die Leber viel Glykogen, so kann ein Teil ins Fettgewebe abgegeben und dort vorübergehend als Glykogen gespeichert werden, bis es schließlich in Fett umgewandelt wird. Der Ersatz des verbrauchten Zuckers geschieht außer durch die Neuaufnahme von Kohlehydrat mit der Nahrung auch durch Umwandlung von Eiweiß in Zucker. Diese kann unter bestimmten Umständen, etwa bei der Zuckerkrankheit (s. S. 205f.), einen erheblichen Umfang erreichen. Ob auch eine Umwandlung von Fett in Zucker möglich ist, ist wahrscheinlich aber nicht mit Sicherheit entschieden (s. S. 353). Ebenso wie für die Wiedererhöhung des abgesunkenen Blutzuckerspiegels *(Hypoglykämie)* gesorgt ist, besteht auch eine Regula-

tion, die einen Anstieg des Blutzuckers auf übernormal hohe Werte, eine *Hyperglykämie,* verhindert. Außer der hormonalen Steuerung durch das Insulin spielt hier die Niere eine wichtige Rolle. Dies Organ hat eine bestimmte Zuckerschwelle, wird sie überschritten, d. h. erreicht der Blutzucker Werte von über 0,16%, so wird Zucker in den Harn ausgeschieden, es kommt wie bei der Zuckerkrankheit zur *Glykosurie.* Das geschieht auch dann, wenn mit der Nahrung große Mengen von Kohlehydraten zugeführt werden *(alimentäre Hyperglykämie* und *Glykosurie).* Dabei wird immer das Monosaccharid ausgeschieden, das in der Nahrung enthalten war bzw. aus den Kohlehydraten der Nahrung im Darm entstanden ist, also Glucose oder Fructose oder Galactose.

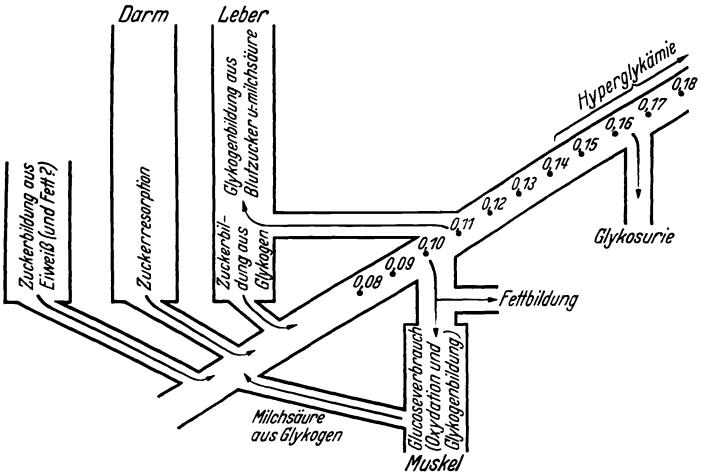


Abb. 70. Schema der Regulation des Kohlehydratstoffwechsels.

Die Regulation des Kohlehydratstoffwechsels untersteht der hormonalen Steuerung durch Pankreas, Nebennierenmark und -rinde und Hypophysenvorderlappen. Darüber ist bereits an anderen Stellen berichtet (s. S. 203, 207, 235). Daneben gibt es aber auch eine direkte nervöse Regulation, die wahrscheinlich an der Leber angreift. Beim Zuckerstich (s. S. 204) kommt es auch dann noch zur Hyperglykämie, wenn die zur Nebenniere führenden Nerven durchschnitten sind, sie bleibt dagegen aus, wenn man die Leber aus dem Kreislauf ausschaltet. Die Hauptwege für die Regulation des Blutzuckers sind schematisch in Abb. 70 zusammengestellt. Man ersieht aus ihr, daß nicht nur der Zucker selbst sondern auch die Milchsäure beim Kohlehydratumsatz eine große Rolle spielt.

b) Zwischenstoffwechsel.

Beim vollständigen oxydativen Abbau der Kohlehydrate bilden sich nach der summarischen Gleichung

$$C_6H_{12}O_6 + 6\,O_2 = 6\,CO_2 + 6\,H_2O$$

Kohlendioxyd und Wasser; die entstandene Kohlendioxydmenge ist dem verbrauchten Sauerstoff äquivalent, der *R.Q.* hat für die Kohlehydrate den Wert 1,0. Der verbrauchte Sauerstoff wird aber, wie die nähere Verfolgung der Abbauvorgänge zeigt (s. S. 288f.), nicht zur Oxydation des Kohlenstoffs sondern zu der des Wasserstoffs verbraucht.

Auch unter anaeroben Bedingungen, d. h. ohne Aufnahme von Sauerstoff kann ein Abbau von Kohlehydraten erfolgen, aber dieser geht nie bis zu den Endprodukten der Verbrennung sondern bleibt auf einer früheren Stufe stehen. Die bekanntesten Beispiele der anaeroben Kohlehydratspaltung sind die *Milchsäurebildung* und die *alkoholische Gärung*. Die Milchsäurebildung, man bezeichnet sie auch als *Glykolyse*, ist im wesentlichen eine Funktion tierischer Gewebe. Ihre Bruttogleichung lautet

$$C_6H_{12}O_6 = 2\ C_3H_6O_3\ (CH_3 \cdot CHOH \cdot COOH).$$

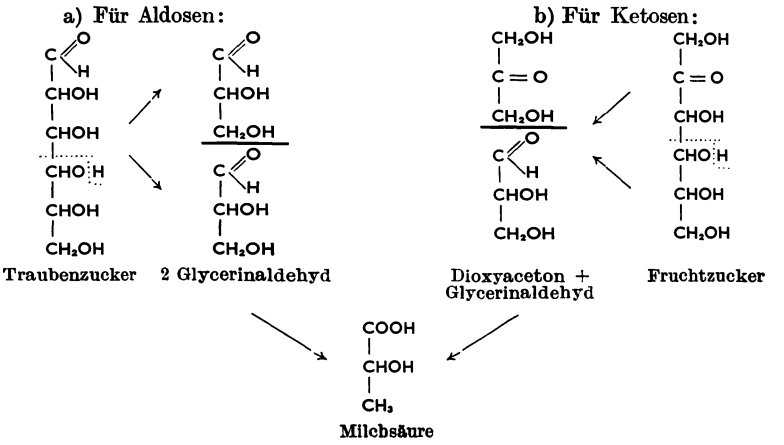
Die alkoholische Gärung ist die energieliefernde Reaktion im Stoffwechsel einiger Heferassen. Sie erfolgt nach der Bruttogleichung

$$C_6H_{12}O_6 = 2\ C_2H_5OH + 2\ CO_2\ .$$

Die Bruttogleichungen für den aeroben und für den anaeroben Abbau des Zuckers sagen zwar etwas über die Endprodukte dieses Zuckerabbaues aus, und sie zeigen weiterhin, daß unter Bedingungen, die einen oxydativen Abbau nicht zulassen, definierte Spaltprodukte entstehen, aber über den Weg, der zu den Endprodukten oder den stabilen Zwischenprodukten führt und über etwa gebildete unbeständige Zwischenstufen geben sie keinen Aufschluß. Sie lassen also den feineren Mechanismus des Abbaues völlig dunkel.

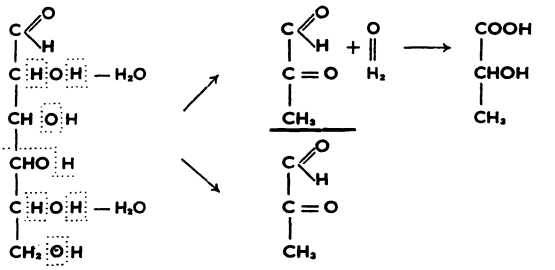
Die Erforschung des Zwischenstoffwechsels der Kohlehydrate im tierischen Gewebe hat zunächst nach einer Erklärung dafür zu suchen, in welcher Weise beim Abbau der 6-Kohlenstoffzucker als erstes Stabilisierungsprodukt die Milchsäure, eine Substanz mit 3 C-Atomen entsteht. Die „hälftige" Teilung des Zuckermoleküls, deren Annahme auf der Hand liegt, ist nicht ohne weiteres verständlich, da die Struktur des Zuckers von der der Milchsäure weitgehend verschieden ist; die Teilung kann also nur durch intramolekulare Umwandlungen zustande kommen. Es sind als unbeständige erste Spaltprodukte der Glucose, die sich sekundär in Milchsäure umwandeln, zunächst zwei verschiedene Körper angenommen worden: von EMBDEN die beiden Triosen Glycerinaldehyd und Dioxyacetoh, von NEUBERG das Methylglyoxal.

Der Zerfall der Hexose würde nach der ursprünglichen Vorstellung von EMBDEN etwa nach dem folgenden Schema vor sich gehen:

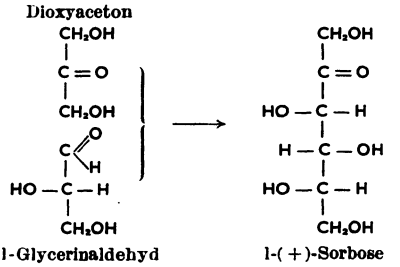


Aus Aldosen sollen also zwei Moleküle Glycerinaldehyd entstehen, aus Ketosen je ein Molekül Glycerinaldehyd und Dioxyaceton. Die Umwandlung der Triosen in Milchsäure würde durch intramolekulare Umwandlung erfolgen.

Nach NEUBERG entsteht als erstes Zerfallsprodukt nicht Triose sondern unter Abspaltung von zwei Molekülen Wasser aus einem Molekül Glucose zwei Moleküle Methylglyoxal und aus diesen durch Wiederanlagerung von Wasser unter Mitwirkung einer *Ketonaldehydmutase (Glyoxalase,* DAKIN und DUDLEY, s. S. 297) die Milchsäure.



Die EMBDENsche Theorie fußt auf der Feststellung, daß der Organismus aus verfüttertem Dioxyaceton genau so gut Glykogen bilden und in der Leber ab'agern kann wie aus Glucose. Ferner bildet die glykogenfreie oder -arme isolierte Leber bei der Durchströmung mit dioxyacetonhaltigem Blut große Mengen von Glucose. Aus d,l-Glycerin



aldehyd wird dagegen eine im Körper nicht vorkommende Ketose, die *l-(+)-Sorbose* gebildet (EMBDEN, SCHMITZ und WITTENBERG). Man kann sich ihre Entstehung so vorstellen, daß sich der d-Glycerinaldehyd zu Dioxyaceton umlagert, das sich mit dem übrigbleibenden l-Glycerinaldehyd zu l-Sorbose kondensiert. Auf diese Reaktion wird unten noch einmal eingehend zurückzukommen sein (s. S. 342).

Gegen diese Vorstellungen kann eingewandt werden, daß sich das Auftreten von Triosen beim Abbau der Zucker bisher nicht hat erweisen lassen. Jedoch gehen Dioxyaceton und Glycerinaldehyd sowohl in der isolierten Leber als auch im lackfarbenen Blut leicht in Milchsäure über. Dabei bildet sich aber sowohl aus Dioxyaceton wie aus den beiden optischen Antipoden des Glycerinaldehyds die d-(—)-Milchsäure. Da nun im Tierkörper lediglich l-(+)-Milchsäure vorkommt, kann die Umwandlung der d-Glucose zu der natürlichen, rechts drehenden l-Milchsäure nicht über den d-Glycerinaldehyd gehen.

Die NEUBERGschen Vorstellungen scheinen demgegenüber den Vorzug zu haben, daß sich Methylglyoxal aus verschiedenen Organen des Tierkörpers, aus Mikroorganismen, die Milchsäure bilden und ebenso auch bei der alkoholischen Gärung der Hefe unter bestimmten Bedingungen in großen Mengen isolieren läßt. Die Substanz wird ferner durch die in nahezu allen Zellen vorkommende Ketonaldehydmutase (Glyoxalase) in Milchsäure umgewandelt. Aber auch hier entsteht die unnatürliche d-(—)-Milchsäure und deshalb kann auch diese Theorie der Milchsäurebildung nicht richtig sein (s. auch S. 343).

Bei beiden Abbauwegen findet eine Reaktion keine Berücksichtigung, an die — wenigstens im Hauptorgan des tierischen Kohlehydratumsatzes, der quergestreiften Muskulatur, und ebenfalls in der Hefe — der Zuckerzerfall notwendigerweise geknüpft ist, nämlich *die intermediäre Phosphorylierung des Zuckers.* Sowohl in der Hefe als auch in der Muskulatur entstehen beim Abbau der Zucker Hexosephosphorsäureester

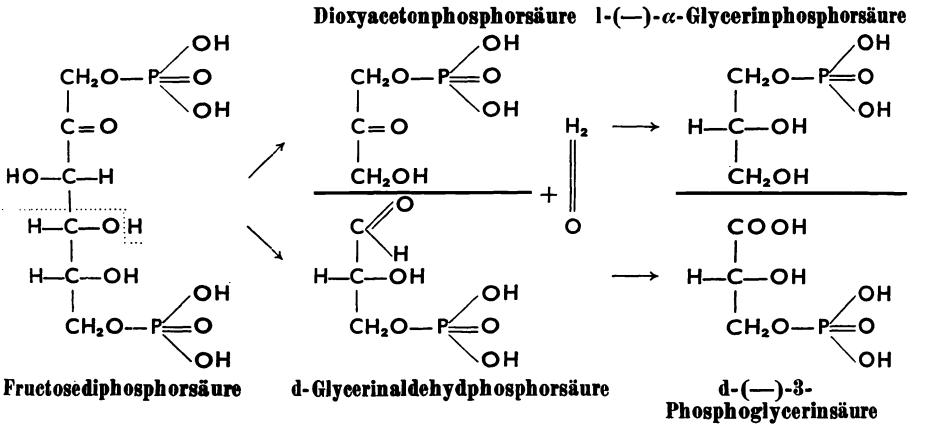
(s. S. 20). Aus Hefe wurden neben einer Fructosediphosphorsäure (HARDEN-YOUNG-Ester) und einer Hexosemonophosphorsäure (ROBISON-Ester) noch einige weitere Phosphorsäureester isoliert, aus frischer Muskulatur dagegen nur eine Hexosemonophosphorsäure (*Lactacidogen*, EMBDEN-Ester), die mit dem ROBISON-Ester identisch ist. Preßsaft aus Skeletmuskulatur enthält dagegen auch den HARDEN-YOUNG-Ester. Daneben wurde aus Hefe und aus Muskelextrakten beim Abbau des Glykogens eine *Glucose-1-Phosphorsäure* (CORI-Ester) erhalten. Die weitere Untersuchung hat gezeigt, daß der Kohlehydratstoffwechsel in der Hefe bis zu einem bestimmten Punkte mit dem des Muskels identisch ist, daß sich aber dann die Wege trennen. Daher sollen sie auch hier getrennt besprochen werden.

1. Der anaerobe Abbau der Kohlehydrate im Muskel (Gykolyse).

Preßsaft aus Skeletmuskeln bildet, wenn er bei alkalischer Reaktion aufbewahrt wird, erhebliche Mengen von Milchsäure. Diese Milchsäurebildung läßt sich durch Zusatz von Glykogen, Glucose oder anderen Zuckern nicht wesentlich vermehren, steigt dagegen in nahezu theoretischem Ausmaß, wenn man Hexosediphosphorsäure zusetzt (EMBDEN). Stellt man aus Skeletmuskulatur mit Wasser oder Kaliumchloridlösung Extrakte her, so enthalten diese ebenso wie die Preßsäfte das für die Milchsäurebildung notwendige Fermentsystem. Sie können ebenso wie die Preßsäfte aus Glykogen, Stärke und einigen Abbauprodukten der Polysaccharide noch Milchsäure bilden, nicht dagegen aus Glucose (MEYERHOF). Aus Hefesaft lassen sich aber Präparate herstellen, die nach Zusatz zu den Muskelextrakten die Milchsäurebildung aus Glucose in Gang bringen. Es wird angenommen, daß in den Hefesäften eine fermentartig wirkende *Hexokinase* vorhanden ist, die die Glucose in eine reaktionsfähige Form umwandelt, so daß sie nunmehr genau so leicht oder leichter angreifbar wird wie die beim Zerfall der Polysaccharide frei werdende Glucose.

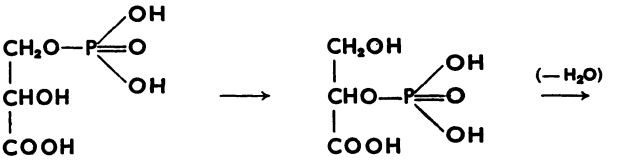
Muskelextrakte verlieren nach Dialyse gegen Wasser völlig die Fähigkeit zur Milchsäurebildung, gewinnen sie aber zurück, wenn man das Dialysat zu dem Extrakt wieder hinzufügt. Die Wirkung der Fermente des Zuckerumsatzes ist also an die Gegenwart co-fermentartiger Stoffe gebunden, und zwar an ein ganzes System von Co-Fermenten und Aktivatoren, als dessen Komponenten zunächst freies Phosphat, Mg-Ionen, Adenylpyrophosphorsäure und Co-Zymase erkannt wurden (s. S. 344f.). Sowohl die Phosphorylierung der Glucose als auch die Dephosphorylierung, die mit dem Zerfall des Zuckermoleküls verbunden ist, sind an die Gegenwart aller Co-Fermente und Aktivatoren gebunden. Die Untersuchungen an Muskelextrakten erbrachten auch den ersten schlüssigen Beweis dafür, daß das Methylglyoxal nicht als Vorstufe der Milchsäure im Muskel angesehen werden kann. Die Umwandlung des Methylglyoxals in Milchsäure erfolgt nur dann, wenn als Co-Ferment der Glyoxalase reduziertes Glutathion vorhanden ist. In glutathionfreien Muskelextrakten dürfte also keine Milchsäurebildung mehr erfolgen. Das ist aber doch der Fall (LOHMANN). Aus diesen und aus anderen Gründen (s. Tabelle 65, S. 343) ist das Methylglyoxal als Zwischenstufe der Glykolyse abzulehnen. Wenn es trotzdem unter bestimmten Bedingungen isoliert werden kann, so deshalb, weil es auf chemischem Wege durch Umwandlung aus den wirklichen Zwischenstufen der Glykolyse entsteht (s. S. 343).

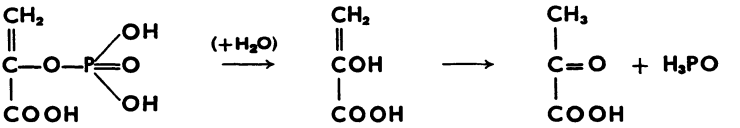
Die völlige Aufklärung des Abbauweges der d-Glucose ging aus von der Erforschung der *Einwirkung verschiedener Gifte auf den Kohlehydratstoffwechsel des Muskels* (EMBDEN; MEYERHOF; LOHMANN; NILSSON; PARNAS), sie wurde vollendet durch Untersuchung und Verfolgung von Teilreaktionen des Abbaus an Muskelextrakten. Setzt man zu Muskelbrei, preßsaft oder -extrakt *Natriumfluorid* in geeigneten Konzentrationen hinzu, so vermindert sich die von vornherein vorhandene Phosphorsäure sehr stark und gleichzeitig findet sich eine erhebliche Anhäufung von Hexosediphosphorsäure, die normalerweise im frischen Muskel nicht vorkommt. Überläßt man den Ansatz längere Zeit der Einwirkung des Fluorids, so wandelt sich die Hexosediphosphorsäure allmählich in ein Gemisch zweier phosphorylierter 3-Kohlenstoffverbindungen, der Phosphoglycerinsäure und der Glycerinphosphorsäure um (EMBDEN, DEUTICKE und KRAFT). Diese Reaktion wird erklärlich, wenn man annimmt, daß Hexosediphosphorsäure ganz im Sinne der früheren, aber in der ursprünglichen Form hiermit überholten Vorstellungen EMBDENs über die hälftige Teilung des Zuckers in zwei Moleküle Triosephosphorsäure zerfällt, die dann nach Art einer CANNIZZAROschen Umlagerung dismutiert werden. Es ergibt sich demnach das folgende Reaktionsschema:



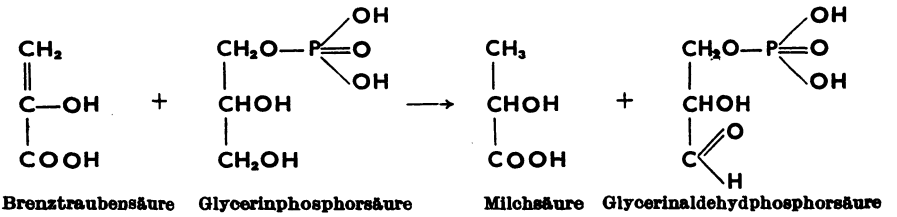
Bei Anwesenheit von Fluorid wird der Kohlehydratabbau also auf einer Stufe fixiert, die sonst glatt durchlaufen wird. Diese Stufe ist dadurch gekennzeichnet, daß nach einer hälftigen Spaltung der zweifach phosphorylierten Hexose zwischen den beiden phosphorsäurehaltigen Spaltstücken eine intermolekulare Oxydoreduktion stattfindet. Die Wirkung des Fluorids besteht in einer Hemmung der Abspaltung von Phosphorsäure aus den beiden phosphorylierten Dismutationsprodukten. Die als Durchgangsstufen geforderten Triosephosphorsäuren können, da sie außerordentlich rasch dismutiert werden, nicht gefaßt werden. Das gelingt aber bei einer anderen Art der Vergiftung des Muskelfermentsystems. Setzt man zu Muskelbrei oder -extrakt *Monobrom-* oder *Monojodessigsäure* hinzu, so wird ebenfalls die Milchsäurebildung unterbrochen, und es kommt ebenso wie bei der Fluoridvergiftung zu einer Anhäufung von Hexosephosphorsäuren und zu deren sekundärer Umwandlung. Diese Umwandlung macht aber bereits auf der Stufe der Triosephosphorsäuren halt, weil die Halogenessigsäuren ihre Dismutation verhindern.

Setzt man die als intermediäres Spaltungsprodukt erkannte Phosphoglycerinsäure zu einer an Kohlehydrat stark verarmten Muskulatur hinzu, so zerfällt sie in Brenztraubensäure und Phosphorsäure, dabei werden aber noch zwei Zwischenstufen durchlaufen. Die oben formulierte, aus Triosephosphorsäure entstehende Phosphoglycerinsäure ist in Stellung 3 phosphoryliert. Sie wird zunächst in 2-Phosphoglycerinsäure und dann unter Wasserabspaltung in Phosphobrenztraubensäure umgewandelt; erst diese zerfällt hydrolytisch in Brenztraubensäure und Phosphorsäure (MEYERHOF):





Wir erhalten also aus dem oxydierten Dismutationsprodukt der Triosephosphorsäure nicht Milchsäure, sondern verständlicherweise deren Oxydationsprodukt, die Brenztraubensäure. EMBDEN nahm nun an, daß aus der Brenztraubensäure dadurch Milchsäure entsteht, daß sie durch das reduzierte Teilstück der Dismutation, die Glycerinphosphorsäure, reduziert wird. Die Glycerinphosphorsäure wirkt als Wasserstoffdonator für die Reduktion der Brenztraubensäure und wird daher selbst wieder zu Triosephosphorsäure oxydiert:

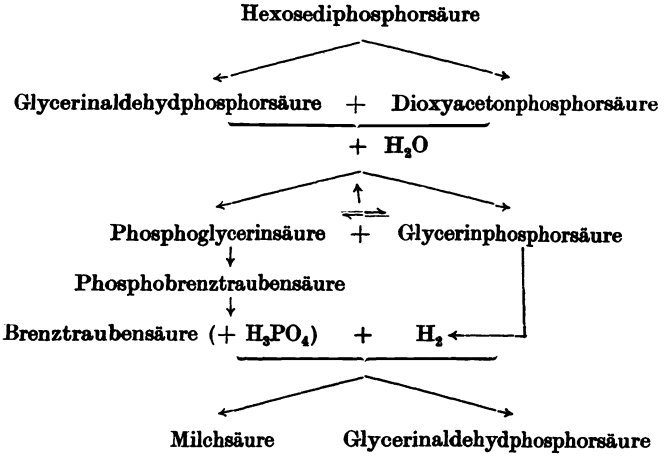


Ebenso wie aus Brenztraubensäure und Glycerinphosphorsäure wird ganz im Sinne der Theorie auch aus einem Gemisch von Phosphoglycerinsäure und Glycerinphosphorsäure Milchsäure gebildet. Aus einem Molekül Hexose entsteht danach zunächst also nur ein Molekül Milchsäure. Das übrigbleibende Molekül Triosephosphorsäure tritt aber erneut in die Reaktion ein und geht dann ebenfalls in Milchsäure über.

Aus den Untersuchungen von EMBDEN, die an einigen Stellen durch MEYERHOF ergänzt wurden, ergibt sich demnach das folgende Abbauschema der Kohlehydrate bis zur Stufe der Milchsäure (s. S. 341).

Wenn nach diesen Untersuchungen für die Kohlehydrate etwa von der Stufe der Hexosediphosphorsäure an ein gangbarer Abbauweg gezeigt wurde, so blieben doch zunächst die ersten Stufen des Abbaues, nämlich die vom Glykogen bis zur Hexosediphosphorsäure, noch unklar. Es konnte über die geforderten Zwischenstufen oder über die „Reaktionsform" des Zuckers keine befriedigende Aussage gemacht werden. Ein wichtiger Fortschritt in dieser Richtung war die Feststellung von PARNAS, daß das Glykogen durch „*Phosphorolyse*", ohne in kleinere Kohlehydratteilstücke

Schema der Milchsäurebildung nach EMBDEN:



zu zerfallen, zu Hexosemonophosphorsäure phosphoryliert wird. Nach CORI entsteht dabei durch die Wirkung einer *Phosphorylase* zunächst die Glucose-1-Phosphorsäure (CORI-Ester). Aus CORI-Ester kann durch ein von der Phosphorylase verschiedenes Ferment Glykogen resynthetisiert werden. Es erscheint danach möglich, daß zwischen das Glykogen und den CORI-Ester noch ein Zwischenester eingeschaltet ist. Ebenso wie Glykogen können auch andere glucosehaltige Polysaccharide in CORI-Ester übergehen, so daß auf diesem Wege beispielsweise Stärke in Glykogen umgewandelt werden kann.

Eine „*Phospho-gluco-mutase*" lagert den CORI-Ester in die Glucose-6-Phosphorsäure um und diese steht mit der Fructose-6-Phosphorsäure in einem Gleichgewicht. Aus den Hexose-6-Phosphorsäuren wird dann durch Aufnahme eines weiteren Phosphorsäuremoleküls Hexosediphosphorsäure gebildet. Den beiden Monophosphorsäuren kommt im Rahmen des Glykogenabbaus noch eine besondere Rolle zu, da sie durch eine Phosphatase in Glucose und Phosphat gespalten werden können. Es ist sehr wahrscheinlich, daß auf diese Weise aus dem Glykogen der Leber der Blutzucker gebildet wird.

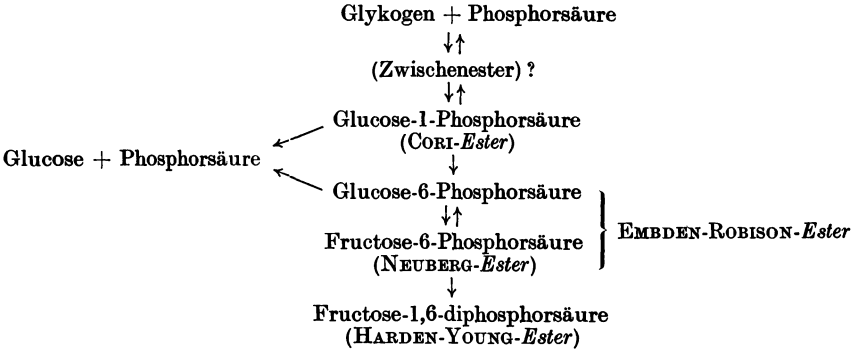
Aus den Untersuchungen von PARNAS; SCHÄFFNER; CORI sowie KIESSLING ergibt sich somit etwa das umstehende Schema für die ersten Stufen des Glykogenabbaus.

Wahrscheinlich ist auch die Reaktion Glucose + Phosphorsäure → Glucose-1-Phosphorsäure möglich. Durch sie würde sich die Bildung von Glykogen in den Anfangsstadien der Gärung erklären.

Es wird weiter unten ausgeführt werden, daß bei der Muskelkontraktion nicht nur ein Abbau von Glykogen zu Milchsäure sondern auch der

umgekehrte Vorgang, die Resynthese von Glykogen aus Milchsäure, stattfinden kann (s. S. 347). Es muß angenommen werden, daß diese Glykogensynthese dadurch zustande kommt, daß die einzelnen Stufen der oben angeführten Reaktionsfolge sich auch rückläufig vollziehen können, daß es sich also um umkehrbare Reaktionen handelt. Erwiesen ist das jedoch lediglich für den Wiederaufbau von Hexosediphosphorsäure aus Triosephosphorsäure (LOHMANN u. MEYERHOF). Zwischen diesen Substanzen bestehen Gleichgewichtsreaktionen. Es entsteht also beim Zerfall der Hexosediphosphorsäure Dioxyacetonphosphorsäure neben Glycerinaldehydphosphorsäure, es

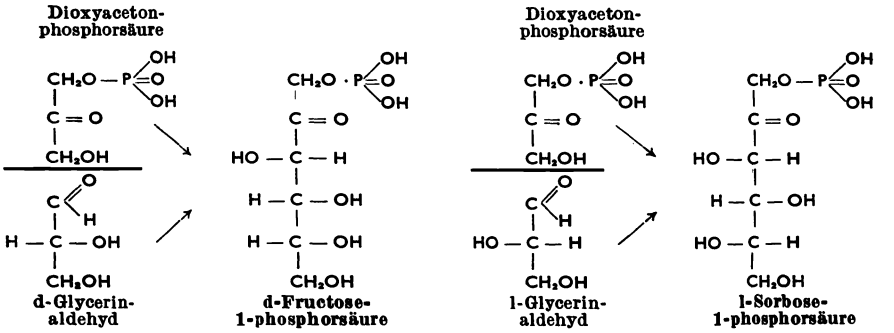
Schema des Glykogenabbaus bis zur Hexosediphosphorsäure. (Nach PARNAS; SCHÄFFNER; CORI; KIESSLING.)



kann aber unter geeigneten Bedingungen aus diesen beiden Triosephosphorsäuren auch Hexosephosphorsäure aufgebaut werden. Dabei ist ein besonderes Ferment wirksam, die *Aldolase*, welche aus Dioxyacetonphosphorsäure und beliebigen Aldehyden längere Kohlenstoffketten aufbauen kann. Es ist bemerkenswert, daß die Glycerinaldehydphosphorsäure besonders reaktionsfähig ist und leicht in Dioxyacetonphosphorsäure übergeht. Das Gleichgewicht dieser Reaktion liegt ganz auf Seiten dieser Substanz. Es besteht also der folgende Zusammenhang:

$$\text{Hexosediphosphorsäure} \rightleftharpoons \begin{cases} \text{Dioxyacetonphosphorsäure} \\ \text{Glycerinaldehydphosphorsäure} \end{cases} \rightleftharpoons \text{Dioxyacetonphosphorsäure}$$

Unter den von der Aldolase katalysierten Reaktionen ist besonders bemerkenswert die zwischen den beiden optischen Antipoden des Glycerinaldehyds und der Dioxyacetonphosphorsäure, die durch die folgenden Formeln wiedergegeben wird:



Aus l-Glycerinaldehyd und Dioxyacetonphosphorsäure entsteht also der Phosphorsäureester des gleichen Zuckers, den EMBDEN aus d,l-Glycerinaldehyd in freier Form in der künstlich durchströmten Leber erhalten hatte. Die Bildung der l-Sorbose in seinen Versuchen beruht sicherlich auf einer sekundären Abspaltung der Phosphorsäure durch Leberphosphatase aus dem primär entstandenen Phosphorsäureester.

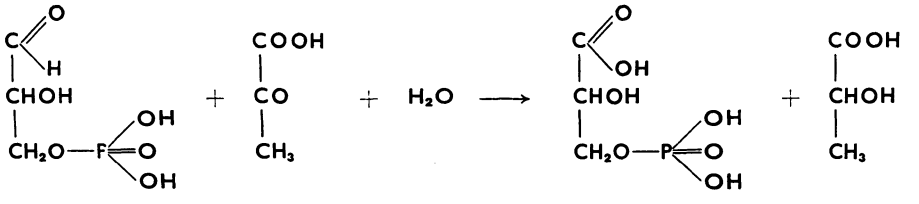
Die Entstehung der Dioxyacetonphosphorsäure beim Zerfall der Hexosediphosphorsäure erklärt auch, weshalb das Methylglyoxal als Milchsäurevorstufe angesehen werden konnte. Dioxyacetonphosphorsäure zerfällt nämlich schon ohne fermentative Einwirkung allein beim Stehen in eiweißhaltiger Lösung unter Bildung von Methylglyoxal. Dies wird dann durch die fast überall vorkommende Methylglyoxalase in Milchsäure umgewandelt. Unter physiologischen Bedingungen spielt diese Reaktion aber keine Rolle.

Für die Entscheidung der Frage, ob Stoffen, die als Intermediärprodukte der Milchsäurebildung angesehen werden, diese Rolle auch tatsächlich zukommt, ist die Feststellung der optischen Aktivität der entstandenen Milchsäure von entscheidender Bedeutung. In den in Tabelle 65 zusammengestellten Versuchen wurden von JOST eine Reihe von Substanzen zu Muskelbrei hinzugesetzt und die Drehungsrichtung der entstandenen Milchsäure bestimmt. Es zeigte sich, daß nur die im EMBDENschen Schema als Milchsäurevorstufen angenommenen Substanzen die natürliche l-(+)-Milchsäure bilden; aus Brenztraubensäure entsteht nur Milchsäure, wenn gleichzeitig ein geeigneter Wasserstoffdonator (wie Glycerinphosphorsäure) vorhanden ist. Da aus l-Glycerinaldehydphosphorsäure nur die linksdrehende, aus dem Gemisch ihrer optischen Antipoden aber ein Gemisch der optischen Antipoden der Milchsäure entsteht, so ist sicher, daß die d-Glycerinaldehydphosphorsäure, die beim Zerfall der Fructosediphosphorsäure entstehen muß, die Vorstufe der l-(+)-Milchsäure ist.

Die Möglichkeit, daß Milchsäure von der gleichen Drehungsrichtung wie die im Körper gebildete auf dem von EMBDEN gezeigten Weg entstehen kann, ist durch diese Untersuchungen eindeutig erwiesen. Trotzdem kann nach MEYERHOF dieser Weg nicht der Hauptweg der Glykolyse sein; denn zwischen dieser Reaktionsfolge und der Milchsäurebildung aus Glykogen oder Glucose (in Gegenwart von Hexokinase) besteht ein wesentlicher Unterschied in der Reaktionsgeschwindigkeit. Aus Glykogen und Glucose entsteht Milchsäure viel rascher als bei der Reduktion der Brenztraubensäure durch Glycerinphosphorsäure. Die genaue Untersuchung hat ergeben, daß aus Brenztraubensäure mit der gleichen Geschwindigkeit wie aus Glykogen und Glucose Milchsäure entsteht, wenn sie mit Triosephosphorsäure dismutiert statt durch Glycerinphosphorsäure reduziert zu werden:

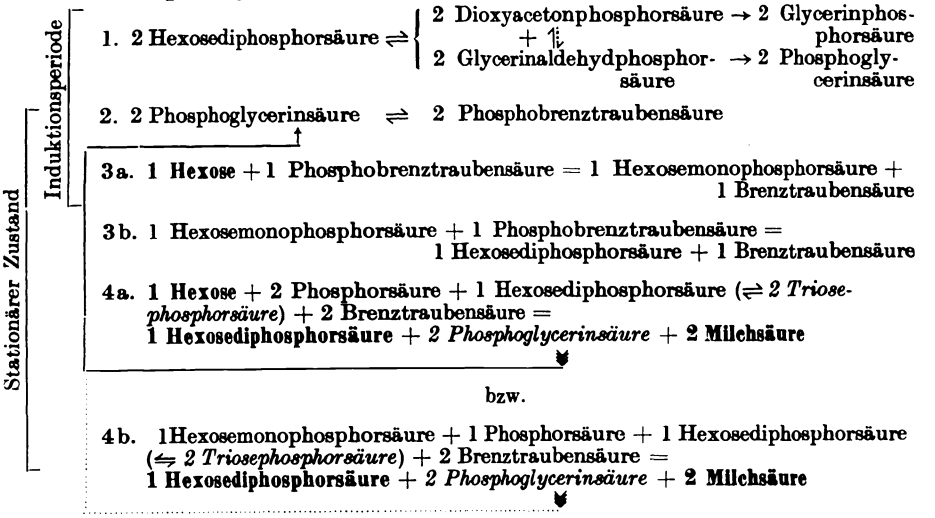
Tabelle 65. Milchsäurebildung aus verschiedenen Vorstufen in zerschnittener Muskulatur. (Nach JOST).

Zum Muskelbrei zugesetzte Substanz	Drehungssinn der entstandenen Milchsäure
d,l-Glycerinaldehydphosphorsäure . .	±
l-Glycerinaldehydphosphorsäure . . .	—
Glycerinphosphorsäure + Brenztraubensäure	+
Hexosediphosphorsäure	
Glycerinphosphorsäure + Phosphoglycerinsäure	+
	+
Methylglyoxal	—
d,l-Glycerinaldehyd	—
Brenztraubensäure	keine Milchsäurebildung



Nach MEYERHOF vollzieht sich demnach die Milchsäurebildung im Muskel nicht auf dem von EMBDEN angenommenen, sondern nach dem folgenden Schema. Man ersieht aus ihm, daß die Substanz, die sich mit der Brenztraubensäure unmittelbar umsetzt, die Triosephosphorsäure ist. In ihr haben wir also die lange gesuchte sog. *Reaktionsform des Zuckers* zu erblicken.

Hauptweg der Milchsäurebildung nach MEYERHOF.



Die Zwischenreaktionen mit dem Adenylsäuresystem und der Co-Zymase sind dabei der Einfachheit halber unberücksichtigt gelassen (s. unten, sowie S. 425). Auch hier finden wir also die ersten Stufen des EMBDENschen Schemas wieder: Hexosediphosphorsäure zerfällt in Triosephosphorsäure und diese wird zu Glycerinphosphorsäure und Phosphoglycerinsäure dismutiert (Stufe 1 s. Formeln S. 339). Phosphoglycerinsäure lagert sich in Phosphobrenztraubensäure um (Stufe 2), diese überträgt ihre Phosphorsäure auf Hexose, wodurch Hexosediphosphorsäure und Brenztraubensäure entstehen (Stufe 3). Bis hierher handelt es sich um einleitende Reaktionen, die man zur *Induktionsperiode* zusammenfassen kann. Hexosediphosphorsäure zerfällt nunmehr genau so wie auf der 1. Stufe zu Triosephosphorsäure, aber diese dismutiert nun nicht mit sich selber sondern mit der auf Stufe 3 entstandenen Brenztraubensäure zu Phosphoglycerinsäure und Milchsäure, gleichzeitig wird ein neues Molekül Hexose (Stufe 4a) bzw. ein Molekül Hexosemonophosphorsäure (Stufe 4b) zu Hexosediphosphorsäure phosphoryliert. Die Phosphoglycerinsäure tritt nach Stufe 2 erneut in Reaktion und die Milchsäurebildung im *stationären Zustand* kann weitergehen, auch ohne daß die Stufe 1 vorher durchlaufen wird. Das MEYERHOFsche Schema bringt auch die schon lange bekannte Tatsache zum Ausdruck, daß bei der Milchsäurebildung im Extrakt sich pro 2 Mol Milchsäure 1 Mol Hexosediphosphorsäure anhäuft. Dieser Zusammenhang erklärt sich nach JOST und EMDE aus den verschiedenen Reaktionsgeschwindigkeiten der Teilreaktionen. Phosphoglycerinsäure, die Vorstufe der Milchsäure, entsteht nur aus Glycerinaldehydphosphorsäure. Diese Reaktion verläuft ziemlich langsam. Anderseits lagert sich die Glycerinaldehydphosphorsäure mit großer Geschwindigkeit in Dioxyacetonphosphorsäure um. Diese Substanz steht aber mit Hexosediphosphorsäure im Gleichgewicht, so daß sich dieser Hexoseester teilweise zurückbilden muß und schließlich aus dem Abbau des Glykogens ein Gemisch aus Hexosediphosphorsäure und Milchsäure entsteht.

An den im Schema enthaltenen Umsetzungen, die alle als Einzelreaktionen unter bestimmten Bedingungen durchführbar sind, beteiligen sich eine große Zahl von verschiedenen Fermenten:

1. Die „*Phosphorylase*", das Ferment für die Phosphorylierung des Glykogens zu Glucose-1-Phosphorsäure.
2. Die „*Phospho-gluco-mutase*" für die Umlagerung
   Glucose-1-Phosphorsäure → Glucose-6-Phosphorsäure.
3. Die „*Phosphohexomutase*" für die Isomerisierung
   Glucose-6-Phosphorsäure ⇌ Fructose-6-Phosphorsäure (s. S. 20).

4. Die *„Aldolase"* (s. S. 342) für die reversible Aldolkondensation
Dioxyacetonphosphorsäure + Glycerinaldehydphosphorsäure ⇌ Hexosediphosphorsäure.

3. und 4. haben sich bisher noch nicht voneinander trennen lassen. Man faßt ihre Wirkungen vorläufig als die einer *„Zymohexase"* zusammen.

5. Die *„Phosphoglyceromutase"*, eine Isomerase, für die Isomerisierung
3 Phosphoglycerinsäure ⇌ 2-Phosphoglycerinsäure (s. S. 340).

6. Die *„Enolase"* für die reversible Anhydrisierung
2-Phosphoglycerinsäure ⇌ Phosphobrenztraubensäure.

7. Das *„Adenylsäuresystem"* greift an drei verschiedenen Stellen in die Reaktion ein (s. auch S. 425). Die initiale Bildung von Hexosediphosphorsäure erfolgt nach

a) Adenosintriphosphorsäure + Glucose =
Adenosindiphoshorsäure + Hexosemonophosphorsäure

und b) Hexosemonophosphorsäure + Adenosindiphosphorsäure =
Adenylsäure + Hexosediphosphorsäure.

Schließlich bewirkt es die Spaltung der Phosphobrenztraubensäure:

c) 2 Phosphobrenztraubensäure + Adenylsäure =
Adenosintriphosphorsäure + 2 Brenztraubensäure.

8. Die *Co-Zymase (Co-Dehydrase I)*, das Fermentsystem der Oxydo-Reduktion, auf dessen Wirkung die Reaktion zwischen Triosephosphorsäure und Brenztraubensäure beruht. Sie vermittelt nach S. 290 die Wasserstoffübertragung zwischen diesen beiden Substanzen, sowie die Oxydoreduktion der Triosephosphorsäure mit sich selber (Stufen 1 und 4 des Schemas nach MEYERHOF).

2. Der anaerobe Abbau der Kohlehydrate in der Hefe (alkoholische Gärung).

Der Verlauf der Milchsäurebildung hat mit dem der alkoholischen Gärung sehr große Ähnlichkeit. Auch für den Beginn der Gärung ist Hexosediphosphorsäure notwendig. Sie wird genau so wie bei der Milchsäurebildung in Triosephosphorsäure gespalten (s. untenstehendes Schema, Stufe a_1) und dann zu Phosphoglycerinsäure und Glycerinphosphorsäure

Schema der alkoholischen Gärung nach MEYERHOF.

a) Angärung.

1. 2 Hexosediphosphorsäure ⇌ { 2 Dioxyacetonphosphorsäure + 2 Glycerinaldehydphosphorsäure } 4 Triosephosphorsäure

2. 2 Phosphorsäure + 1 Glucose + 4 Triosephosphorsäure =
1 Hexosediphosphorsäure + 2 Glycerinphosphorsäure + *2 Phosphoglycerinsäure*

3. 2 Phosphoglycerinsäure ⇌ *2 Phosphobrenztraubensäure*

4. 2 Phosphobrenztraubensäure + *1 Glucose* = 2 Brenztraubensäure +
1 Hexosediphosphorsäure

5. 2 Brenztraubensäure = 2 CO_2 + **2 Acetaldehyd**

b) Stationärer Zustand.

1. 1 Hexosediphosphorsäure ⇌ { 1 Dioxyacetonphosphorsäure + 1 Glycerinaldehydphosphorsäure } 2 Triosephosphorsäure

2. 2 Triosephosphorsäure + *2 Glucose* + 2 Phosphorsäure + 2 Acetaldehyd ←
= 2 Phosphoglycerinsäure + 2 Hexosemonophosphorsäure + **2 Alkohol**

3. 2 Phosphoglycerinsäure ⇌ 2 Phosphobrenztraubensäure

4. 2 Phosphobrenztraubensäure + 2 Hexosemonophosphorsäure = 2 Brenztraubensäure
+ **2 Hexosediphosphorsäure**

5. 2 Brenztraubensäure = **2 CO_2** + 2 Acetaldehyd

dismutiert (Stufe a_2). Mit dieser Dismutation geht die Neubildung von Hexosediphosphorsäure einher. Auch hier besteht also die eigenartige Koppelung zwischen Dismutation und Phosphorylierung.

Daß damit noch nicht alle Zwischenstufen der Gärung bekannt sind, wird daraus wahrscheinlich, daß Glycerinaldehydphosphorsäure in reversibler Reaktion Phosphorsäure aufnehmen kann (NEGELEIN und BRÖMEL):

Glycerinaldehyd-phosphorsäure + Phosphorsäure $\rightleftharpoons$ Glycerinaldehyd-diphosphorsäure.

Diese Diphosphorsäure wird durch Co-Zymase in Gegenwart eines spezifischen Proteins durch den Pyridinanteil der Co-Zymase nach

Pyridin + Glycerinaldehyd-diphosphorsäure $\rightleftharpoons$ Dihydropyridin + Diphosphoglycerinsäure

oxydiert. Die entstehende Diphosphoglycerinsäure ist nicht identisch mit der aus roten Blutkörperchen isolierten (s. S. 404). Wahrscheinlich handelt es sich um die 1,3-Diphosphoglycerinsäure.

Aus Phosphoglycerinsäure wird Phosphobrenztraubensäure (Stufe a_3), die sich mit Glucose zu Hexosediphosphorsäure und Brenztraubensäure umsetzt (Stufe a_4). An diesem Punkte trennen sich die Wege der Milchsäurebildung und der alkoholischen Gärung. Durch die Carboxylase (s. S. 249) wird Brenztraubensäure unter Abspaltung von CO_2 in Acetaldehyd, die unmittelbare Vorstufe des Endproduktes der Gärung, des Äthylalkohols, umgewandelt. Damit ist die erste Phase der Gärung, die Angärung oder *Induktionsperiode* beendet. Es schließt sich die zweite Phase, der *stationäre Zustand* an. Er unterscheidet sich von der Angärung dadurch, daß nunmehr die Phosphoglycerinsäure als Vorstufe der Phosphobrenztraubensäure und damit der Brenztraubensäure sowie des Acetaldehyds durch Dismutation der Triosephosphorsäure mit demjenigen Acetaldehyd entsteht, der von dem gerade abgelaufenen Gärzyklus liegen geblieben ist. Die Hexosediphosphorsäure als die eigentliche Ausgangssubstanz entsteht ebenfalls immer wieder neu. Aber man sieht, wie von zwei Glucosemolekülen, die auf Stufe b_2 in Reaktion treten und über Hexosemono- in Hexosediphosphorsäure umgewandelt werden, nur eins weiter vergoren wird, das zweite bleibt als Hexosediphosphorsäure liegen. Da gleichzeitig je zwei Mol Äthylalkohol und CO_2 entstehen, ergibt sich damit als Bilanzgleichung des stationären Zustandes

$$2\,C_6H_{12}O_6 + 2\,H_3PO_4 = 2\,CO_2 + 2\,C_2H_5OH + C_6H_{10}O_4 \cdot (H_2PO_3)_2.$$

Das ist die von HARDEN und YOUNG entdeckte Gleichung der alkoholischen Gärung. Sie gilt allerdings nur für den Extrakt aus gut getrockneter Hefe *(Macerationssaft)*. Von der lebenden Hefe werden freie Hexosen dagegen bevorzugt vergoren, die Phosphorsäureester schlecht oder erst nach Dephosphorylierung. Die Ursache für dieses abweichende Verhalten ist noch nicht geklärt.

Vergleicht man die Abbauwege der Hexose bei der Milchsäurebildung und bei der alkoholischen Gärung, so wird deutlich, daß das biologische Äquivalent der Brenztraubensäure (im Muskel) der Acetaldehyd (in der Hefe) und dasjenige der Milchsäure (des Muskels) der Äthylalkohol (der Hefe) ist.

Die Zerlegung der Gärung in die verschiedenen Teilreaktionen ist durch WARBURG und NEGELEIN eingeleitet worden, denen es gelang, aus der Hefe zwei verschiedene Proteinfraktionen zu gewinnen, Protein A und B, von denen nach MEYERHOF das Protein A mit dem Adenylsäuresystem die Phosphorylierungen bewirkt (s. 7. der Zusammenstellung S. 345), das B-Protein für die übrigen Reaktionen (mit Ausnahme der CO_2-Abspaltung durch Carboxylase), also für die Gleichgewichtsreaktionen 1 bis 4 verantwortlich ist. In dem B-Protein findet sich auch dasjenige Ferment, das unter Mitwirkung des Adenylsäuresystems die mit den Oxydoreduktionen verknüpfte Phosphorylierung der Glucose nach

Glucose + Phosphorsäure = Hexosemonophosphorsäure

möglich macht.

3. Der aerobe Abbau der Kohlehydrate. (Die Endoxydation.)

Beim oxydativen Abbau erfolgt die glatte Verbrennung des Kohlehydrates zu Kohlendioxyd und Wasser. Man hat bislang im allgemeinen angenommen, daß der aeroben Phase des Abbaus die anaerobe bis zur Milchsäure führende vorangeht. Diese Annahme liegt nahe; denn unter anaeroben Bedingungen entsteht in der Muskulatur in großer Menge Milchsäure und gleichzeitig verschwindet eine äquivalente Menge von Kohlehydrat. Läßt man aber einen Muskel in einer sauerstoffhaltigen Atmosphäre arbeiten, so kann unter geeigneten Versuchsbedingungen, besonders bei einem ausreichenden Sauerstoffangebot, jede Milchsäurebildung ausbleiben, trotzdem werden, wie die Analyse ergibt, Kohlehydrate umgesetzt. Verbringt man schließlich einen Muskel, in dem sich durch Anaerobiose Milchsäure angehäuft hat, in Sauerstoff, so verschwindet sie wieder und gleichzeitig nimmt der Kohlehydratbestand des Muskels zu, allerdings in geringerem Grade als Milchsäure verschwunden ist. Man kann das erklären, wenn man annimmt, das ein Teil der Milchsäure durch seine Verbrennung die Energie dafür geliefert hat, daß der Rest wieder zu Kohlehydrat resynthetisiert werden konnte. Man kann natürlich auch annehmen, daß die gesamte Milchsäure wieder zu Kohlehydrat aufgebaut wurde und daß die dazu nötige Energie aus der Verbrennung einer entsprechenden Kohlehydratmenge stammt. Die Analyse, die lediglich die Aufstellung von Milchsäure- und Kohlehydratbilanzen ermöglicht, kann darüber nicht entscheiden. Nimmt man an, daß tatsächlich Milchsäure verbrennt, so läßt sich aus dem Sauerstoffverbrauch die Menge der verbrannten Milchsäure errechnen und zu der insgesamt verschwundenen Milchsäure in Beziehung setzen. Man erhält den sog. *Oxydationsquotienten der Milchsäure* (MEYERHOF):

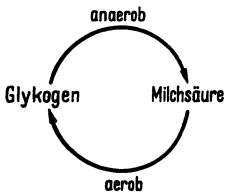


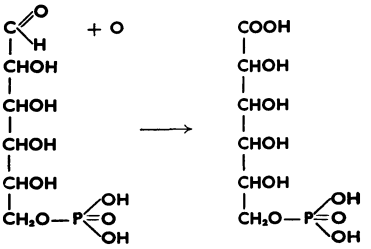
Abb. 71. Kreislauf der Kohlehydrate.

$$\frac{\text{verschwundene Milchsäure}}{\text{verbrannte Milchsäure}} = \text{O.Q.} = 3-6.$$

Der Wert von O.Q. ist nicht konstant sondern schwankt zwischen 3 und 6, unter Umständen auch noch stärker. Es würde also dann etwa $^1/_3$—$^1/_6$ der Milchsäure verbrannt und $^2/_3$—$^5/_6$ wieder zu Kohlehydrat resynthetisiert. Es besteht also, wie schon früher von EMBDEN und v. NOORDEN angenommen, ein *chemischer Kreislauf der Kohlehydrate.* Im isolierten Muskel kann dieser Kreislauf auch stattfinden, im intakten Organismus erfolgt aber die Aufbauphase, also die Rückverwandlung der Milchsäure in Kohlehydrat, wahrscheinlich in der Leber (s. S. 386 u. 428).

An sich ist kein Zweifel daran möglich, daß Milchsäure und Brenztraubensäure von der Muskulatur und anderen Geweben teilweise oxydiert und teilweise zu Kohlehydrat resynthetisiert werden können, aber es besteht, wie oben schon angedeutet wurde, kein schlüssiger Beweis dafür, daß der oxydative Abbau der Kohlehydrate tatsächlich den Weg über Milchsäure nimmt, es ist auch noch nichts darüber bekannt, ob es unter physiologischen Bedingungen eine direkte Kohlehydratverbrennung gibt

Es ist bei der Besprechung der biologischen Oxydation (s. S. 292f.) schon auf Versuche WARBURGS hingewiesen worden, nach denen in Gegenwart der Co-Dehydrase I, des Triphosphopyridinnucleotids, eines spezifischen Trägerproteins und des gelben Fermentes, Hexosemonophosphorsäure zu Phosphohexonsäure oxydiert wird:



Dabei wird pro Mol Hexose nur $^1/_2$ Mol Sauerstoff verbraucht, für die vollständige Oxydation sind aber 6 Mol Sauerstoff notwendig. In Anwesenheit einer anderen aus Hefe gewonnenen Proteinfraktion läßt sich aber Phosphohexonsäure durch Co-Dehydrase II noch weiter oxydieren, wobei auf 1 Mol Phosphohexonsäure ein weiteres Atom Sauerstoff verbraucht wird. Eine dritte Proteinfraktion kann unter im übrigen gleichen Bedingungen die Oxydation der Spaltprodukte unter Verbrauch von nochmals 4 Atomen Sauerstoff weiterführen. In der Bilanz werden dann also pro Mol Hexosemonophosphorsäure 3 Mol Sauerstoff verbraucht, die gleichzeitige CO_2-Bildung ist etwas größer als 3 Mol. Zusatz von Fructose (und in geringerem Grade auch von Glucose) zu der Testlösung, die also Phosphohexonsäure, die nötigen Proteine und Co-Fermente enthält, steigert den Sauerstoffverbrauch bei der Oxydation von Phosphohexonsäure von 5 auf 12 Atome Sauerstoff, es wird offenbar unter diesen Bedingungen auch Zucker oxydiert. Die Zwischenprodukte bei der Oxydation der Phosphohexonsäure konnten noch nicht identifiziert werden. Es ist außerordentlich bemerkenswert, daß ebenso wie beim anaeroben so auch beim aeroben Kohlehydratabbau durch Wechsel der Trägerproteine für die gleichen Co-Fermente der Reaktionsverlauf in verschiedene Phasen zerlegt werden kann.

Ein weitere oxydativer Abbau des Hexosemoleküls, der ebenfalls nicht über Milchsäure geht, ist schon früher erwähnt worden, der zu *Glucuronsäure* (s. S. 16). Auch das Vitamin C, die *Ascorbinsäure*, ist das Oxydationsprodukt einer Hexose. Die Wege der Oxydation sind also sicherlich nicht einheitlich.

Mancherlei Beobachtungen sprechen dafür, daß auch beim oxydativen Abbau der Kohlehydrate Brenztraubensäure gebildet wird. Die Frage nach dem weiteren Schicksal dieser Substanz steht daher im Vordergrund des Interesses. KREBS hat bei ihrem Abbau durch verschiedene Organe des Tierkörpers die Entstehung von Milchsäure, Essigsäure, Bernsteinsäure und Kohlensäure nachgewiesen, die von β-Oxybuttersäure sehr wahrscheinlich gemacht. Ein Teil seiner Befunde läßt sich durch eine mit Kohlensäureabspaltung verbundene Oxydoreduktion der Brenztraubensäure entsprechend dem folgenden Mechanismus erklären:

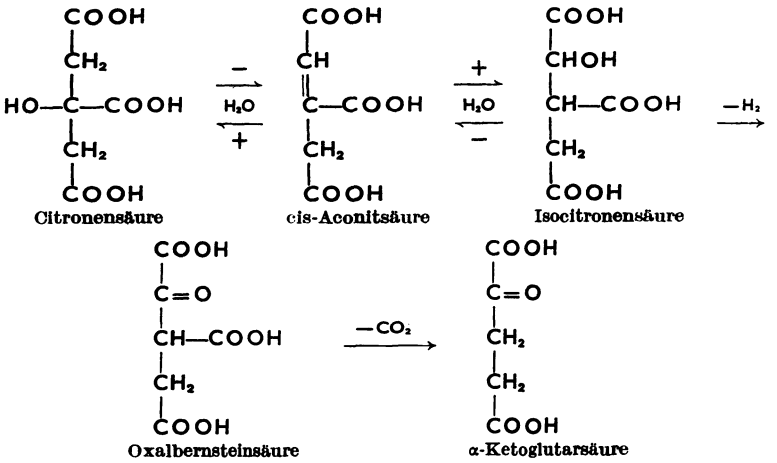
$$CH_3 \cdot CO \cdot COOH + CH_3 \cdot CO \cdot COOH + H_2O = CH_3 \cdot COOH + CO_2 + CH_3 \cdot CHOH \cdot COOH$$

Es ist wahrscheinlich, daß für eine derartige Umsetzung die Mitwirkung der Carboxylase notwendig ist. Eine analoge Reaktion konnte auch für andere α- und β-Ketosäuren nachgewiesen werden. In Gehirn und Hoden wurde die nach der vorstehenden Gleichung zu erwartende Essigsäurebildung in nahezu theoretischem Umfange gefunden, in anderen Organen dagegen nicht, so daß hier sekundäre Reaktionen angenommen werden müssen, deren Wesen noch nicht mit Sicherheit bekannt ist.

α) Die Bedeutung der Citronensäure.

Untersuchungen von KNOOP und MARTIUS, sowie von KREBS machen es wahrscheinlich, daß die Brenztraubensäure sich mit Oxalessigsäure (s. S. 350) zu einer Substanz vereinigt, die durch nachfolgende Oxydation in *Citronensäure* umgewandelt wird. MARTIUS konnte einen sehr eigenartigen weiteren Abbau der Citronensäure sicherstellen. Zunächst wird durch ein der

Fumarase in seiner Wirkung nahestehendes Ferment *Aconitase* aus Citronensäure *cis-Aconitsäure* gebildet. Ebenso wie bei der analogen Reaktion



Fumarsäure ⇌ Äpfelsäure kommt es auch hier zur Einstellung eines Gleichgewichtes. cis-Aconitsäure kann in einer neuen Reaktion Wasser anlagern und in *Isocitronensäure* übergehen. Durch die lange bekannte *Citricodehydrase* wird sie zu *Oxalbernsteinsäure* dehydriert und geht schließlich durch Decarboxylierung in die *α-Ketoglutarsäure* über, der anscheinend im gesamten intermediären Stoffwechsel eine bedeutsame Rolle zukommt (s. S. 363). Die α-Ketoglutarsäure kann, wie lange bekannt, durch Decarboxylierung und Dehydrierung in Bernsteinsäure umgewandelt werden, so daß sich für den hier beschriebenen Abbauweg der Kohlehydrate über die Citronensäure sowohl durch die Oxalessigsäure wie durch die Bernsteinsäure interessante Beziehungen zu den Vorstellungen von SZENT-GYÖRGYI (s. S.294f.) über den Verlauf der biologischen Oxydationen ergeben. KREBS hat daher für diesen Abbauweg einen „Citronensäurecyclus" vorgeschlagen, der in Abb. 72 schematisch dargestellt ist (s. auch S. 350). Gegen die allgemeine Gültigkeit der Theorie des „Citronensäurezyklus" sind Einwände erhoben worden, vor allem scheint der Muskel nicht die Fähigkeit zu haben, Citronensäure zu bilden, und er kann sie auch nur schwer abbauen.

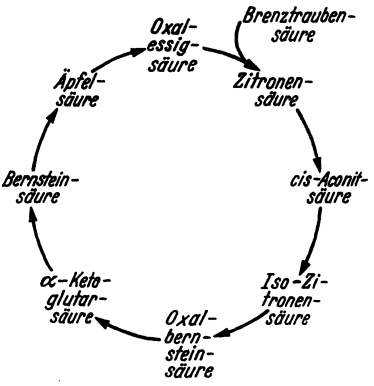
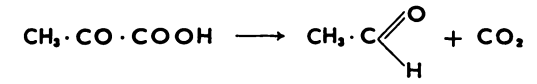


Abb. 72. Schema des Brenztraubensäureabbaus (KREBS; KNOOP; MARTIUS).

β) Das Schicksal des Acetaldehyds.

Beim vollständigen oxydativen Abbau des Zuckers ist in ziemlich großer Menge eine Substanz nachgewiesen worden, deren Entstehungsmechanismus zunächst noch unklar erscheint, deren weiteres Schicksal dagegen weitgehend aufgeklärt wurde und die anscheinend auf dem Hauptwege des oxydativen Zuckerabbaus liegt, es ist der *Acetaldehyd*. An sich könnte man seine unmittelbare Vorstufe in der Brenztraubensäure

sehen, die bei der alkoholischen Gärung durch die Wirkung der Carboxylase aus Brenztraubensäure entsteht.

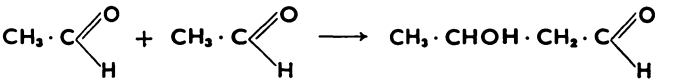


Es ist jedoch sehr wahrscheinlich, daß im Tierkörper Carboxylase die Brenztraubensäure in anderer Weise angreift (s. S. 348). Tatsächlich ist aber für den Tierkörper die Fähigkeit zur Bildung von Acetaldehyd erwiesen.

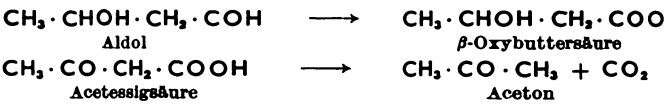
Der weitere Abbauweg des Acetaldehyds kann anscheinend ein verschiedener sein:

Aldolkondensation.

Zwei Moleküle Acetaldehyd vereinigen sich zu *Aldol:*



Aldol geht dann in einer aus den folgenden Formeln ohne weiteres ersichtlichen Weise in Aceton über. Tatsächlich bildet die überlebende Leber bei der Durchströmung aus Brenztraubensäure und auch aus Acetaldehyd



Acetessigsäure, und die Fähigkeit des Organismus zur Acetonbildung ist durch das Auftreten von Aceton bei der diabetischen Stoffwechselstörung hinlänglich erwiesen.

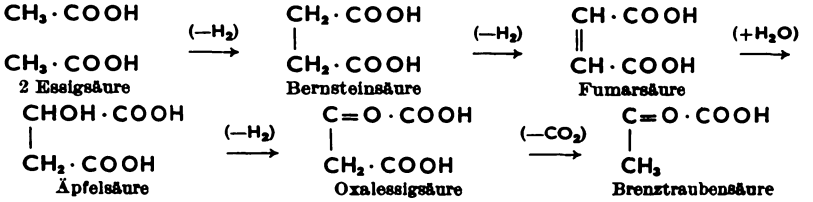
Eine andere Möglichkeit für die Umwandlung der Acetessigsäure ist ihre hydrolytische Aufspaltung zu Essigsäure

Cannizzarosche Umlagerung.

Aus zwei Molekülen Acetaldehyd können in der schon mehrfach geschilderten Weise je ein Molekül Essigsäure und Äthylalkohol entstehen (s. S. 38). Die Möglichkeit der Bildung dieser beiden Substanzen durch pflanzliche und tierische Gewebe ist bekannt. Kleine Mengen von Äthylalkohol sind im Körper auch unter physiologischen Bedingungen nachgewiesen worden, zugeführter Äthylalkohol wird vom Organismus oxydiert, dabei entsteht wieder Acetaldehyd.

Oxydation zu Essigsäure und weiterer Abbau der Essigsäure.

Acetaldehyd kann aber auch direkt zu Essigsäure oxydiert werden. Die wichtigste Frage ist also offenbar die nach dem Schicksal der Essigsäure, die ja nach Krebs auch direkt aus Brenztraubensäure gebildet werden kann. Für sie wird ein Abbauschema diskutiert, dessen Grundlage Untersuchungen von Thunberg, von Wieland und von Hahn sind. Als erste



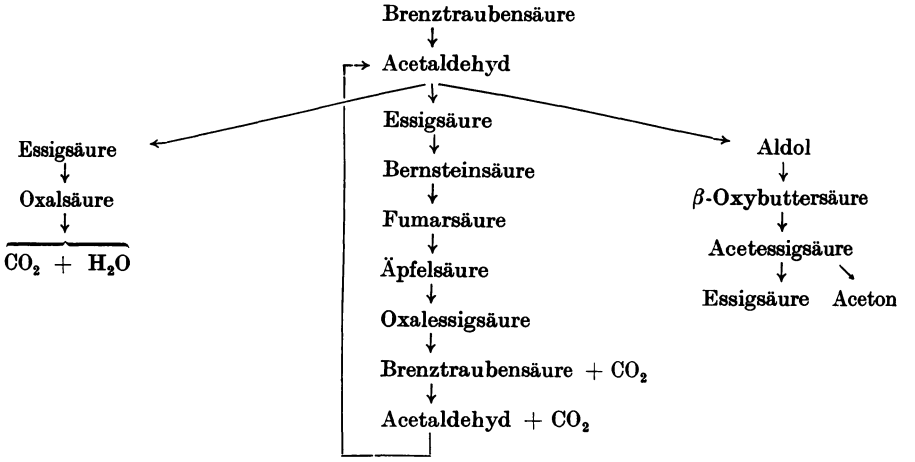
Stufe des Abbauweges gilt die Dehydrierung zweier Moleküle Essigsäure zu *Bernsteinsäure*. Bernsteinsäure ist ein regelmäßiger Bestandteil der Muskulatur, ihre Entstehung aus Essigsäure ist bisher aber nur für Mikroorganismen erwiesen. Jedoch wurde ihre Bildung neben der Bildung von Essigsäure auch in tierischen Organen bei der Oxydoreduktion der Brenztraubensäure festgestellt. Aus Brenztraubensäure müßte dann wieder Acetaldehyd werden, der nach seiner Oxydation zu Essigsäure erneut in die Reaktion eintreten würde.

Außer dieser Reaktionsfolge ist für den oxydativen Abbau der Essigsäure ihr Übergang in Oxalsäure und dann in Kohlensäure und Wasser diskutiert worden:

$$\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ COOH \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} COOH \\ | \\ COOH \end{matrix} \longrightarrow CO_2 + H_2O$$

Im ganzen lassen sich die beobachteten Tatsachen und die sie verbindenden Hypothesen etwa zu dem folgenden Schema vereinigen:

Schema des oxydativen Abbaus der Brenztraubensäure.



Schrifttum.

Isaac, S. u. R. Siegel: Physiologie und Pathologie des intermediären Kohlehydratstoffwechsels. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 5. 1928. — Kühnau, J.: Die Kohlehydrate im Stoffwechsel. Handbuch der Biochemie. Erg.-Werk. Bd. 3. Jena 1936. — Meyerhof, O.: Über die Intermediärvorgänge der enzymatischen Kohlehydratspaltung. Erg. Physiol. **39** (1937).

D. Der Stoffwechsel der Fette.

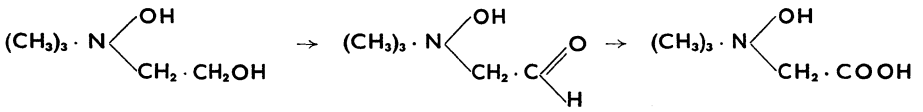
a) Umsatz der Fette.

Wie schon an früherer Stelle betont wurde (s. S. 34), sind bei den Fetten und Lipoiden zwei funktionell verschiedene Gruppen zu unterscheiden, die *Depotfette* und die *Organfette*. Die Depotfette sind in ihrem Bau sehr viel weniger spezifisch als die Organfette; sie sind, wenn man von ihrer Rolle als Wärmeisolator absieht, in erster Linie als Reservematerial anzusehen, die Organfette dagegen, die weitgehend aus Lipoiden bestehen, haben eine unmittelbarere Bedeutung für den strukturellen Aufbau der Zellen und damit für ihre Funktion. Sie sind daher auch in hohem Maße art- und organspezifisch. Ein Teil der Organfette scheint

in seiner Menge und Zusammensetzung überhaupt ganz konstant zu sein und ändert sich auch bei Verfütterung verschiedener Fette und Lipoide oder bei einer mehr oder weniger weitgehenden Heranziehung der Fette zur Energielieferung nur wenig (*Elément constant* nach TERROINE), ein anderer Teil des Organfetts ist dagegen in Menge und Zusammensetzung von diesen Umständen abhängig *(Elément variable)*.

Fette spielen in der Nahrung eine unentbehrliche Rolle, völlig fettfrei ernährte Tiere werden krank und sterben. Für die Ausfallserscheinungen ist das Fehlen zweier ungesättigter Fettsäuren, der *Linolsäure* und der *Linolensäure* verantwortlich (EVANS und BURR).

Man neigt heute immer mehr dazu, in den *Phosphatiden die Transportform der Fette* im Körper zu sehen. Das gilt in besonderem Maße für die ungesättigten Fettsäuren, die in Bindung in den Phosphatiden oder als Cholesterinester anscheinend von ihrer Bildungsstätte, der Leber, den übrigen Organen zugeführt werden. Für die Transportfunktion der Phosphatide sprechen ihre Bildung in der Darmschleimhaut bei der Resorption der Fette (s. S. 321) und die Beobachtung, daß während der Bildung des Milchfettes in der Milchdrüse der Phosphatidgehalt des Blutes deutlich absinkt. Die Phosphatide werden im Körper sicherlich zu Glycerin, Fettsäuren, Phosphorsäure und Cholin bzw. Colamin abgebaut. Der Stickstoff des Cholins wird weit überwiegend als Harnstoff ausgeschieden. Nach MÜLLER werden beim Hund nach Verfütterung größerer Mengen im Harn auch geringe Mengen von Betain und Betainaldehyd gefunden, so daß der folgende Abbauweg angenommen wird:



Cholin — Betainaldehyd — Betain

Über den Mechanismus des Abbaus der Phosphatide Lecithin und Kephalin ist aber ebensowenig bekannt wie über den der Sphingomyeline und der Cerebroside wie auch der Weg, auf dem diese Stoffe aufgebaut werden, sich unserer Kenntnis entzieht. Über das Schicksal des Cholesterins im Körper ist ebenfalls nur wenig bekannt (s. S. 49f.). Inwieweit die im nachstehenden Schema ausgedrückten Zusammenhänge zwischen den Fetten und den verschiedenen Lipoiden, wonach je zwei Lipoidgruppen immer einen Baustein gemeinsam haben, sich auch stoffwechselchemisch auswirken, ist unbekannt.

Cholesterinester	Cholesterin + Fettsäure	**Neutralfett**
Lecithin	Glycerin + 2 Mol Fettsäure + Phosphorsäure + Cholin	**Sphingomyelin**
Kerasin (Cerebrosid)	Sphingosin + Lignocerinsäure + Galaktose	**Sphingomyelin**

Für das Bestehen engerer Beziehungen zwischen Fettsäuren, Cholesterin, Neutralfetten und Phosphatiden sprechen aber z. B. die S. 321 geschilderten Vorgänge bei der Resorption der Fettsäuren.

Wir haben uns daher im wesentlichen auf eine Besprechung des Schicksals der Neutralfette zu beschränken. Wie bereits erwähnt, werden sie nach ihrer Aufspaltung im Darm schon in der Darmwand aus Glycerin und Fettsäuren, vielleicht unter intermediärer Bildung von Phosphatiden (VERZÁR), wieder aufgebaut. Auf dem Lymphwege gelangen sie unter Umgehung der Leber in die Fettdepots und werden dort abgelagert. Entsprechend dem Bedarf des Körpers werden sie mobilisiert und ge-

langen dann anscheinend in die Leber. Ob sie bereits hier zu körpereigenen Fetten und Lipoiden oder doch Bausteinen derselben umgewandelt werden, steht nicht fest. Immerhin könnte die Tatsache, daß dieses Organ einen hohen Gehalt an ungesättigten Fettsäuren, und zwar besonders den mehrfach ungesättigten hat, für eine derartige Rolle sprechen. Hierzu kommt noch, daß sich ihr Bestand an ungesättigten Fettsäuren, besonders nach einer fettreichen Kost stark vermehrt. Doch lassen diese Befunde auch die andere Deutung zu, daß die Entstehung der ungesättigten Säuren der erste Schritt zum Abbau der Fettsäuren ist (LEATHES). Eine Entscheidung zwischen den beiden Möglichkeiten ist nur schwer zu treffen, doch hat die erste Deutung die größere Wahrscheinlichkeit für sich.

Außer durch Zufuhr von außen kann der Organismus seinen Fettbestand auch durch eine *Fettbildung aus anderen Nährstoffen* ergänzen oder erhöhen. Die Möglichkeit dazu ist durch zahlreiche Fütterungsversuche und durch die Mästung der Nutztiere in einwandfreier Weise erwiesen. Da die Zwischenstufen des Abbaus der Kohlehydrate, der Eiweißkörper und der Fette zum Teil identisch sind, bietet das Verständnis eines solchen Überganges auch keine Schwierigkeiten.

Der *Übergang von Kohlehydrat in Fett* drückt sich in einer charakteristischen Veränderung des R.Q. aus. Fette haben im Vergleich zu den Kohlehydraten ein hohes Sauerstoffdefizit. Ein Kohlehydrat muß zu seiner vollständigen Verbrennung eine der Zahl seiner C-Atome äquivalente Anzahl von O_2-Molekülen aufnehmen: der R.Q. beträgt 1,0 (s. S. 324). Fette haben dagegen wegen ihres sehr geringen Sauerstoffgehaltes (Tristearat hat die Formel $C_{57}H_{110}O_6$) zur Verbrennung wesentlich mehr Sauerstoff nötig als ihrem Kohlenstoffgehalt entspricht, ihr R.Q. beträgt deshalb nur 0,71. Wenn Kohlehydrate in Fett umgewandelt werden, so wird dabei eine erhebliche Menge Extra-CO_2 gebildet, zu deren Entstehung kein Sauerstoff aufgenommen zu werden braucht. Dies geht sehr klar aus anaeroben Versuchen an Ascariden hervor, bei denen aus Kohlehydraten Valeriansäure gebildet wird. Man kann diese Umwandlung nach WEINLAND formulieren:

$$4C_6H_{12}O_6 = 3CH_3 \cdot (CH_2)_3 \cdot COOH + 9CO_2 + 9H_2$$

Hier wird der Wasserstoff nicht frei, sondern offensichtlich zu Hydrierungsvorgängen verbraucht. Auch unter aeroben Bedingungen liegen die Verhältnisse ähnlich. Nimmt man eine Umwandlung von Hexose in Stearinsäure an, so ergibt sich der folgende Zusammenhang

$$4^1/_2C_6H_{12}O_6 + O_2 = 9CO_2 + 9H_2O + CH_3 \cdot (CH_2)_{16} \cdot COOH$$

Der R.Q. des Gesamtorganismus steigt deshalb auf Werte, die weit über 1,0 liegen können; bei der Kohlehydratmast von Schweinen sind Werte bis 1,58 beobachtet worden. Auch das isolierte Fettgewebe kohlehydratreich ernährter Tiere hat einen R.Q., der weit über 1,0 liegt.

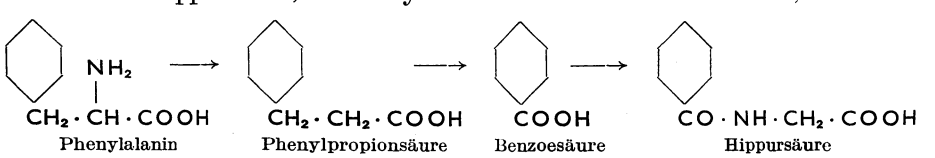
Es mehren sich die Beweise dafür, daß auch der umgekehrte Weg, die *Umwandlung von Fett in Kohlehydrat*, im Organismus möglich ist. Man müßte bei ihr eine Veränderung des R.Q. im umgekehrten Sinne, also ein Absinken unter 0,71 erwarten. Sehr niedrige Werte sind bei winterschlafenden Tieren gefunden worden (0,54—0,33), gleichzeitig nahm auch der Bestand der Tiere an Fett ab, während der Glykogenbestand erhalten blieb. Nach JOST findet bei der Durchströmung der isolierten Leber eine gesteigerte Fettverbrennung und eine Bildung von Zucker statt, wenn dem Durchströmungsblute Phosphatide zugesetzt werden. Es wurde daher angenommen, daß die ungesättigten Fettsäuren im

Verbande des Lecithins besonders leicht verbrennlich sind und aus ihren Abbauprodukten Kohlehydrate synthetisiert werden können. Von BEST ist gezeigt worden, daß schon Cholin allein, daneben aber auch in Form von Triglyceriden vorhandene ungesättigte Fettsäuren eine Steigerung der Fettverbrennung bewirken. Die Phosphatide würden danach also nicht auf dem Wege des Fettabbaus und -umbaus liegen sondern als Katalysatoren in ihn eingreifen. Diese Katalyse könnte durchaus in einer intermediären Bildung von Phosphatiden bestehen. Wenn man Hunden mit fettreicher aber glykogenarmer Leber Cholin verfüttert, so nimmt unter gleichzeitiger Minderung des Fettgehaltes der Glykogengehalt der Leber erheblich zu. An der Umwandlung von Fetten in Kohlehydrate ist nach diesen Versuchen kaum noch ein Zweifel möglich. Im gleichen Sinne sprechen auch Durchströmungsversuche an der isolierten Katzenleber, an der Zusatz von Buttersäure zu einer erheblichen Steigerung des Zuckergehaltes im Blute führt (BLIXENKRONE-MØLLER). Diese Zuckerbildung verläuft anscheinend nicht über die Ketonkörper (s. u.). Es erscheint möglich, daß Buttersäure am endständigen C-Atom zu Bernsteinsäure oxydiert wird. Damit wäre der Anschluß an ein Zwischenprodukt des Kohlehydratstoffwechsels vollzogen (s. S. 350).

b) Zwischenstoffwechsel.

Für die Frage der intermediären Umwandlung der Fette, Kohlehydrate und Eiweißkörper ineinander ist nach dem vorstehenden offenbar die Kenntnis ihres intermediären Abbaus von größter Wichtigkeit. Der eine der Bestandteile der Neutralfette, das *Glycerin,* hat sehr nahe Beziehungen zu den Kohlehydraten. Es kann zur Glykogenbildung verwandt werden; bei der Durchblutung der isolierten Leber mit Glycerin entsteht Milchsäure; im diabetischen Organismus geht es in Glucose über. Diese Zusammenhänge sind klar, nicht aber der Weg des Abbaus bzw. Umbaus.

Hinsichtlich des Abbaus der langen *Fettsäuren* herrscht dagegen sehr viel mehr Klarheit. Sie wurde auf zwei experimentell ganz verschiedenen Wegen erhalten. Da die Fettsäuren im normalen Stoffwechsel vollständig zu den Endprodukten der Verbrennung, Kohlendioxyd und Wasser, oxydiert werden, die Phenylpropionsäure aber, die im Darm durch Bakterienwirkung aus Phenylalanin entstehen kann, als Hippursäure im Harn ausgeschieden wird, verfütterte KNOOP mit dem Phenylrest substituierte gesättigte Fettsäuren in homologer Folge von der Benzoesäure bis zur Phenylvaleriansäure und fand im Harn der Versuchstiere entweder die Hippursäure, das Glykokollderivat der Benzoesäure, oder die



Phenacetursäure (s. S. 270), das entsprechende Derivat der Phenylessigsäure. Die Paarung mit Glykokoll ist eine sekundäre Reaktion, durch die der Organismus die primär entstandene Benzoesäure bzw. Phenylessigsäure entgiftet. Die Tabelle 66 zeigt, daß *aus Säuren mit einer geraden Zahl von C-Atomen in der Kette die Phenylessigsäure, aus denen mit einer ungeraden Anzahl von C-Atomen die Benzoesäure entsteht.* Dies Ergebnis wird ohne weiteres

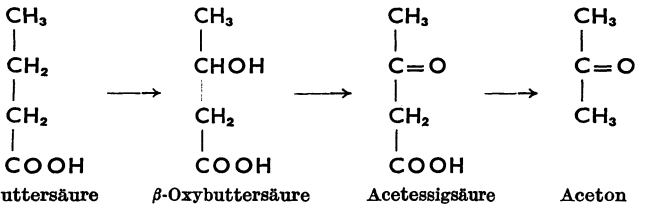
verständlich, wenn man annimmt, daß auf jeder Stufe der Oxydation eine Verkürzung der Kohlenstoffkette um zwei Glieder erfolgt.

Es entsteht also jeweils durch Oxydation am β-Kohlenstoffatom die um zwei C-Atome ärmere Fettsäure (Prinzip der β-Oxydation der Fettsäuren nach KNOOP). Die β-Oxydation wird bei längeren Ketten so lange fortgesetzt, bis entweder Benzoesäure oder Phenylessigsäure übrig bleiben. Die endständig abgespaltenen beiden C-Atome werden wahrscheinlich als Essigsäure frei.

Tabelle 66. Abbau der phenylsubstituierten Fettsäuren nach KNOOP.

Aus	entsteht
$C_6H_5 \cdot COOH$ Benzoesäure	$C_6H_5 \cdot COOH$
$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot COOH$ Phenylessigsäure	$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot COOH$
$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ Phenylpropionsäure	$C_6H_5 \cdot COOH$
$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ Phenylbuttersäure	$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot COOH$
$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ Phenylvaleriansäure	$C_6H_5 \cdot COOH$

Den physiologischen Verhältnissen noch näher kommt in bezug auf die abgebauten Säuren der zweite oben angedeutete Weg. EMBDEN durchströmte die überlebende Leber mit den normalen Fettsäuren von der Buttersäure bis zur Caprinsäure (C_4 bis C_{10}) und stellte fest, daß die Säuren mit einer geraden Anzahl von C-Atomen in der Kette (Buttersäure, Capronsäure, Caprylsäure und Caprinsäure) große Mengen von Aceton bilden, die mit einer ungeraden Zahl von C-Atomen (Valeriansäure, Heptylsäure, Nonylsäure) dagegen Propionsäure. Als Vorstufe des Acetons wurde die Acetessigsäure erkannt, und diese geht wahrscheinlich aus der β-Oxybuttersäure hervor. Es ergibt sich also der folgende Abbauweg der Buttersäure:



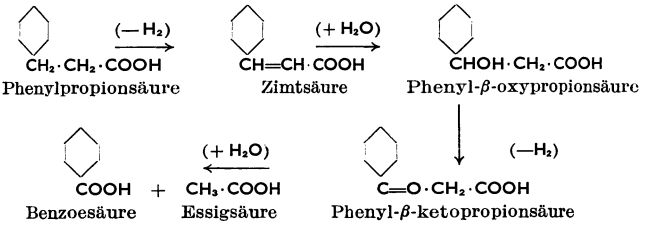
Buttersäure — β-Oxybuttersäure — Acetessigsäure — Aceton

Beim Abbau der Fettsäuren im normalen Stoffwechsel wird Aceton wohl kaum in größeren Mengen gebildet, da es im Körper nur sehr schwer abgebaut werden kann. Im diabetischen Organismus, der seinen Energiebedarf im wesentlichen durch Abbau von Fetten und Eiweißkörpern deckt, kann es dagegen in großen Mengen auftreten und auch im normalen Körper wird es regelmäßig in kleinen Mengen gefunden. Die Ketonkörper können von der Leber nicht weiter umgesetzt werden. Es ist wahrscheinlich, daß ihr Abbau im Muskel vor sich geht (s. S. 428).

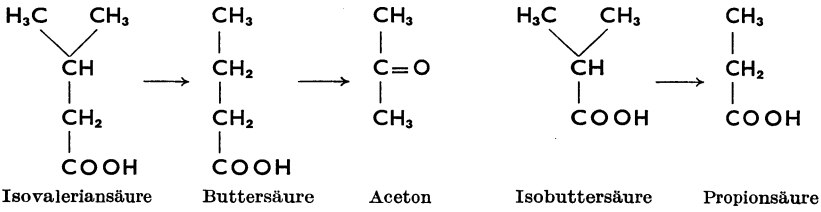
Wie schon S. 289 gesagt wurde, fand LANG in der Leber eine besondere Fettsäuredehydrase. Ihre Bedeutung für den Abbau der Fettsäuren ist aber noch nicht geklärt, da sich ihre Wirkung vorzugsweise auf die gesättigten höheren Fettsäuren erstreckt. Sie beschränkt sich auf die Entfernung von 2H-Atomen, so daß aus der Stearinsäure z. B. die Ölsäure entsteht.

Der oben für die Oxydation der Buttersäure gezeigte Mechanismus des Abbaus findet eine Bestätigung in Versuchen von DAKIN, in denen Zimtsäure, die α-β-ungesättigte Phenylpropionsäure, verfüttert wurde. Auch sie wurde zu Benzoesäure abgebaut und als

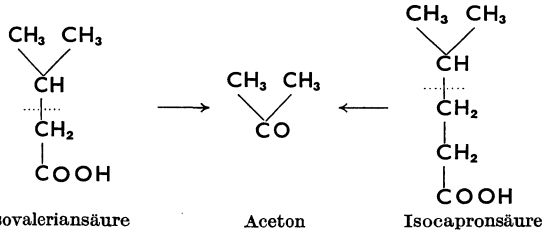
Hippursäure ausgeschieden. Dabei trat als Intermediärprodukt Phenyl-β-oxypropionsäure auf. Da nach KNOOP diese Säure ebenfalls Benzoesäure bildet, ergibt sich für die Phenylpropionsäure und sinngemäß auch für die übrigen phenylsubstituierten und damit auch für die normalen Fettsäuren das folgende Abbauschema:



Eine besondere Besprechung erfordert noch der Abbau der Fettsäuren mit verzweigter Kette. Sie kommen zwar als Bausteine der Fette nicht vor, entstehen aber beim Abbau einiger Aminosäuren (s. S. 365). Auch sie gehen entweder in Aceton oder in Propionsäure über. Der Mechanismus der Acetonbildung ist dabei verschieden erklärt worden. Nach DAKIN wird die eine endständige Methylgruppe abgespalten; dadurch entstehen zunächst um ein C-Atom ärmere Säuren mit unverzweigter Kette, die dann erst der β-Oxydation unterliegen. Es wird so aus der Isovaleriansäure über die Buttersäure Aceton, die Isobuttersäure geht dagegen in Propionsäure über:

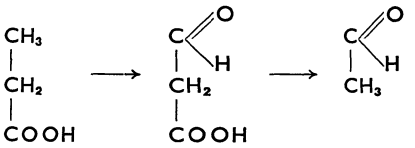


LANG hat aber neuerdings gefunden, daß sowohl aus Isovaleriansäure wie aus Isocapronsäure Aceton gebildet wird und schließt daraus, daß die primäre Oxydation am tertiären C-Atom erfolgt. Aus der Isovaleriansäure würde danach durch regelrechte Oxydation am β-C-Atom, aus der Isocapronsäure durch eine solche am γ-C-Atom Aceton gebildet:



Über das weitere Schicksal der aus den Fettsäuren mit ungerader C-Atom-Zahl gebildeten Propionsäure ist noch nichts Sicheres bekannt. Für den Abbau der Fette spielt diese Frage auch keine Rolle, da die natürlichen Fette und Lipoide ausnahmslos Fettsäuren mit gerader C-Atom-Zahl enthalten. Dagegen treten beim Abbau einiger Aminosäuren Fettsäuren mit ungerader C-Atom-Zahl auf. Die Propionsäure könnte vielleicht unter Durchbrechung des Prinzips der β-Oxydation in α-Stellung oxydiert werden, also in Milchsäure übergehen (HAHN). Jedoch ist diese Annahme

nicht unwidersprochen. Theoretisch besteht die Möglichkeit, daß auch die Propionsäure weiter β-oxydiert wird und über eine Aldehydsäure nach Decarboxylierung in Acetaldehyd übergeht, dessen Schicksal schon bei der Besprechung des Abbaus der Kohlehydrate abgehandelt worden ist (s. S. 349).



Eine wichtige Bestätigung des Prinzips der β-Oxydation ist die Feststellung, daß auch auf rein chemischem Wege, durch Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd, Fettsäuren in die in β-Stellung oxydierten Oxysäuren übergehen (DAKIN).

Der Abbau der Fettsäuren durch β-Oxydation führt mit der Bildung der Acetessigsäure und der β-Oxybuttersäure zu Substanzen, deren Entstehung auch auf dem Abbauwege der Kohlehydrate liegt. Dort ist als weiterer Abbau der Zerfall der Acetessigsäure in zwei Moleküle Essigsäure angenommen worden und die über den Abbau der Essigsäure bestehenden, zum Teil auch experimentell erwiesenen Anschauungen sind an dieser Stelle angeführt worden (s. S. 350f.).

Neuerdings hat man anscheinend noch eine besondere Art der Verwirklichung des Prinzips der β-Oxydation beobachtet. Verfüttert man an Ratten die Äthylester der Fettsäuren mit gerader Zahl von C-Atomen, so werden aus den C_8—C_{14}-Säuren etwa doppelt, aus C_{16} und C_{18} etwa dreimal soviel Ketonkörper gebildet wie aus C_4 und C_6-Säuren. Es ist daher angenommen worden, daß die Fettsäuren mit langer Kette gleichzeitig an verschiedenen Stellen oxydiert werden können, wobei immer ein C-Atom übersprungen wird, es findet also am gleichen Molekül neben der β-Oxydation gleichzeitig eine δ- und eine ζ-Oxydation statt. Man spricht von *multipler alternierender Oxydation* (JOWETT und QUASTEL; DEUEL und Mitarbeiter). Die Caprylsäure könnte also danach gleichzeitig an drei Stellen oxydiert werden:

$$\begin{array}{c} CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH \\ CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOH \\ 2\,CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOH \quad \text{oder} \quad CH_3 \cdot CO \cdot CH_2COOH + 2\,CH_3 \cdot COOH\,. \end{array}$$

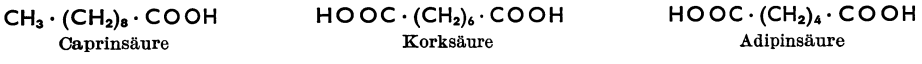
Es könnten also durch den Zerfall der Triketocaprylsäure gleichzeitig 2 Mol Acetessigsäure abgespalten werden, natürlich aber auch nach Abspaltung von 2 Mol Essigsäure 1 Mol Acetessigsäure übrig bleiben.

Eine solche multiple Oxydation der höher molekularen Fettsäuren wird auch nach BLIXENKRONE-MØLLER an der durchströmten Katzenleber beobachtet, weil bei Zusatz von Palmitinsäure so niedrige R.Q.-Werte beobachtet werden, daß eine unvollständige Verbrennung der Fettsäure angenommen werden muß. Diese führt offenbar nur bis zur Stufe der Ketonkörper, die in um so größerer Menge gebildet werden, je niedriger die R.Q.-Werte liegen.

Es ist noch auf einen weiteren Weg hingewiesen worden, auf dem eine Verkürzung der Ketten der langen Fettsäuremoleküle erfolgen könnte. VERKADE hat nach Verfütterung künstlich hergestellter Triglyceride, die teils eine gerade, teils eine ungerade Zahl von Kohlenstoffatomen in der Fettsäurekette haben, im Harn das Auftreten von Dicarbonsäuren beobachtet. Die Oxydation des Moleküls findet an der endständigen Methylgruppe statt, deshalb bezeichnet man diese Art der Oxydation als *ω-Oxydation*. Die Versuche von VERKADE sind von FLASCHENTRÄGER bestätigt und erweitert worden. Aus der Caprinsäure entsteht z. B. die Sebacinsäure:

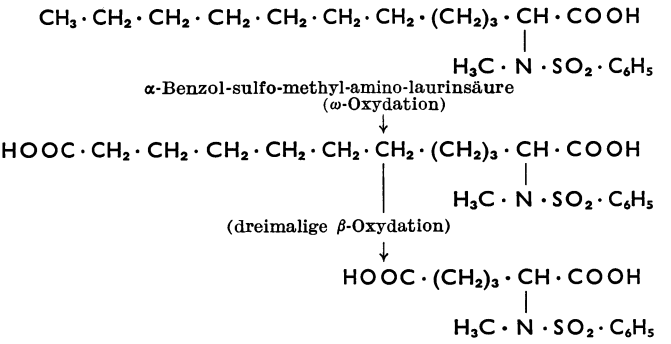
$$\underset{\text{Caprinsäure}}{CH_3 \cdot (CH_2)_8 \cdot COOH} \longrightarrow \underset{\text{Sebacinsäure}}{HOOC \cdot (CH_2)_8 \cdot COOH}$$

Allem Anschein nach spielt die ω-Oxydation beim Abbau der Fettsäuren gewöhnlich keine sehr große Rolle, es werden jeweils nur geringe Mengen der Dicarbonsäuren ausgeschieden. Außerdem werden normalerweise nur die Fettsäuren mit 8, 9 und 10 C-Atomen zu Dicarbonsäuren oxydiert. Wahrscheinlich tritt die ω-Oxydation auch dann ein, wenn die β-Oxydation irgendwie behindert ist. Von Bedeutung ist dagegen vielleicht die Beobachtung, und das würde die ω-Oxydation doch als wichtiges Stoffwechselprinzip erscheinen lassen, daß nach Verfütterung von Tricaprin auch in geringen Mengen die Dicarbonsäuren mit 6 und 8 C-Atomen ausgeschieden werden:



Außer der ω-Oxydation erfolgt also auch eine Kettenverkürzung, die man am besten als eine der ω-Oxydation folgende β-Oxydation ansehen kann.

Dies geht aus Versuchen von FLASCHENTRÄGER hervor, in denen eine Laurinsäure verfüttert wurde, in die in α-Stellung die Benzolsulfomethylaminogruppe eingeführt war und die deshalb durch β-Oxydation nicht abgebaut werden kann. Im Harn trat daraufhin die entsprechende Adipinsäure auf, die Kohlenstoffkette war also von 12 auf 6 Glieder verkürzt worden. Der Befund wird erklärlich durch ω-Oxydation der endständigen Methylgruppe und nachfolgende dreifache β-Oxydation:



Die ω-Oxydation ist als Sonderfall einer viel allgemeineren Reaktion anzusehen, die in der Oxydation von Methylgruppen besteht, so daß KUHN für sie die Bezeichnung „*Methyloxydation*" vorgeschlagen hat. Sie wurde nicht nur für eine Reihe von körperfremden aliphatischen sondern auch für cyclische Verbindungen nachgewiesen. Es ist anzunehmen, daß sie auch für Abbau- und Umbauvorgänge an Bausteinen des Körpers eine bedeutungsvolle Rolle spielt.

Die Oxydation der Fettsäuren mit einer geraden Zahl von C-Atomen führt in der künstlich durchströmten Leber bis zu den Acetonkörpern. Wahrscheinlich entstehen aber auch im normalen Organismus bei der Oxydation der Fettsäuren immer Acetonkörper. Die gleichen Substanzen können auch beim Abbau von Aminosäuren auftreten (s. S. 365). Ihr Auftreten läßt sich aber nach EMBDEN verhindern, wenn die durchblutete Leber sehr reich an Glykogen ist, oder wenn bei der Durchblutung glykogenarmer Lebern dem Durchströmungsblute Fettsäuren mit ungerader Anzahl von C-Atomen zugesetzt werden, also Säuren, die zu Propionsäure abgebaut werden. Alle diese Säuren wirken ebenso wie das Glykogen, wie Glucose und eine Reihe von Spaltprodukten der Kohle-

hydrate antiketogen. Über den Mechanismus der *antiketogenen Wirkung* ist mit Sicherheit nichts bekannt. Trotzdem sind diese Befunde von außerordentlicher Bedeutung; denn sie zeigen, weshalb bei der Zuckerkrankheit, weshalb aber auch im Hungerzustand Ketonkörper auftreten müssen. Bei normaler Stoffwechsellage werden die Ketonkörper, und zwar die Acetessigsäure und die β-Oxybuttersäure — Aceton entsteht wohl kaum in größeren Mengen, — unter Mitwirkung der Kohlehydrate oder ihrer Spaltprodukte in der Muskulatur völlig oxydiert. Fehlen wie im Hungerzustande die Kohlehydrate oder können sie wie beim Diabetiker nicht im erforderlichen Umfange abgebaut werden, so bleiben die Acetonkörper liegen und werden dann im Harn ausgeschieden: es kommt zu einer *Acidose* (s. S. 206). Die antiketogene Wirkung der Kohlehydrate wird auch durch rein chemische Versuche bestätigt. Acetessigsäure kann durch Wasserstoffsuperoxyd oxydiert werden; diese Oxydation wird außerordentlich gesteigert, wenn gleichzeitig Glucose oder Fructose oder bestimmte Abbauprodukte der Glucose anwesend sind.

Schrifttum.

Jost, H.: Intermediärer Fettstoffwechsel und Acidose. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 5. 1928. — Kühnau, J.: Die Fette im Stoffwechsel. Handbuch der Biochemie, 2. Aufl., Erg.-Werk, Bd. 3. Jena 1936.

E. Der Stoffwechsel der Eiweißkörper.

a) Der Umsatz der Eiweißkörper.

Die Eiweißkörper werden im Darm größtenteils, wenn nicht ausschließlich, bis zu den Aminosäuren aufgespalten und in dieser Form resorbiert (s. S. 322). Ob in der Darmwand bereits ein Wiederaufbau von Peptiden oder sogar von Eiweißkörpern stattfindet, ist fraglich, zum mindesten aber für den allgemeinen Stoffwechsel ohne größere Bedeutung. Die Aminosäuren werden durch die Pfortader der Leber zugeführt, und soweit sie dort nicht schon abgebaut werden, verlassen sie die Leber anscheinend unverändert, um mit dem Blute den einzelnen Organen zugeführt zu werden, wo sie zunächst auch noch als Aminosäuren festgehalten werden. Erst dann vollzieht sich an Ort und Stelle der Aufbau der Organeiweiße. Eine Speicherung, wie sie für Kohlehydrate und Fette eine so große Rolle spielt, gibt es offenbar für Eiweißkörper nur in ganz geringem Umfang. Wenn einem hungernden Tier längere Zeit eine eiweißreiche Kost gereicht wird, so können zwar vorübergehend die Leberzellen eine gewisse Eiweißmenge speichern, jedoch ist das nur von kurzer Dauer und spielt auch quantitativ keine große Rolle.

Beim Abbau der Eiweißkörper wird aus den Aminosäuren, über die dieser Abbau führt, der Stickstoff als Ammoniak abgespalten und überwiegend als Harnstoff, in geringer und wechselnder Menge auch als freies Ammoniak im Harn ausgeschieden.

b) Zwischenstoffwechsel.

1. Eiweißumbau.

Neben dem Abbau der Eiweißkörper zu den Endprodukten gibt es auch noch einen *Eiweißumbau*. Das Eiweiß kann je nach Bedarf von einem Organ zu einem anderen verschoben werden. Dabei ist aber wegen der Organspezifität der Eiweißkörper ein Umbau notwendig. Nach neueren Vorstellungen ist es wahrscheinlich, daß dabei in dem einen Organ nicht das Eiweißmolekül vollständig abgebaut wird, um in einem anderen zu

einem Protein neu zusammengefügt zu werden, sondern es werden an der ersten Stelle die notwendigen Aminosäuren aus dem größeren Molekül herausgenommen und an anderer Stelle und in anderer Weise wieder zusammengefügt.

Das bekannteste Beispiel eines Eiweißumbaus ist die Umwandlung der Muskelproteine in die Proteine der Geschlechtszellen, die Protamine. Der Lachs lebt während der Laichzeit im Süßwasser und nimmt während dieser Zeit keine Nahrung zu sich, trotzdem entwickeln sich gleichzeitig seine Geschlechtsdrüsen zu mächtiger Größe. Die Bildung der Eiweißkörper der Geschlechtsorgane erfolgt anscheinend völlig auf Kosten der Skeletmuskulatur, die an Masse sehr stark reduziert wird (MIESCHER; KOSSEL). Das Protamin der Heringsspermien, das *Clupein*, besteht überwiegend aus Arginin (s. Tabelle 6, S. 81), die Muskulatur enthält aber nur wenige Prozent von dieser Aminosäure. Um den zur Clupeinbildung notwendigen Argininbedarf zu decken, muß also eine große Menge Muskeleiweiß eingeschmolzen werden. In der Tat reicht der Eiweißverlust der Muskulatur während der Laichzeit völlig aus, das notwendige Arginin für die Clupeinsynthese zur Verfügung zu stellen und ähnliches gilt auch für die Synthese des Salmins der Lachsspermien.

Neuere Untersuchungen mit Verfütterung von Aminosäuren, die durch Einführung von isotopem N oder H markiert waren (s. S. 333), haben den steten Umbau der Eiweißkörper in besonders schöner Weise deutlich gezeigt. Verfüttert man z. B. Leucin mit dem Isotop ^{15}N, so enthält nach einigen Tagen das Körpereiweiß nur noch 30% des zugeführten N-Isotops im Verbande des Leucins, die restlichen 70% finden sich verteilt auf die übrigen Aminosäuren. Lediglich das Lysin nimmt an diesem Austausch nicht teil. Jedenfalls geht aus diesen Versuchen besonders klar hervor, daß an den Eiweißstoffen der Gewebe ständig Umbauvorgänge vor sich gehen (SCHÖNHEIMER und RITTENBERG).

2. Die Synthese von Aminosäuren.

Wie schon früher angedeutet wurde, kann der Organismus eine Reihe von Aminosäuren selber aufbauen, sie sind entbehrlich, andere dagegen müssen in der Nahrung enthalten sein, sie sind lebenswichtig oder unentbehrlich.

Tabelle 67. Entbehrliche und unentbehrliche Aminosäuren nach ROSE.

Unentbehrlich	Entbehrlich
Valin	Glykokoll
Leucin	Alanin
Isoleucin	Norleucin
Lysin	Citrullin
(Arginin)	Serin
Methionin	Cystin
Threonin	Asparaginsäure
Phenylalanin	Glutaminsäure
Tryptophan	Oxyglutaminsäure
Histidin	Tyrosin
	Prolin
	Oxyprolin

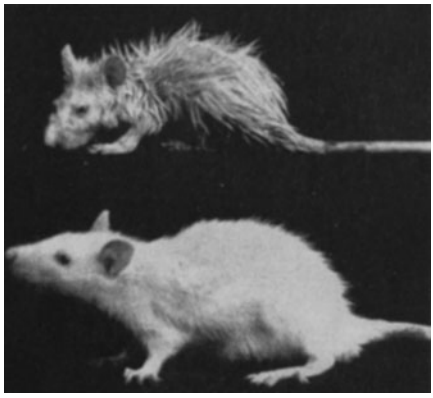
Die Möglichkeit des Aminosäurenaufbaus geht aus Fütterungsversuchen hervor, in denen Tieren als N-Quelle nicht Eiweiß sondern Aminosäuregemische verfüttert wurden. Sind in einem solchen Gemisch alle Aminosäuren enthalten, die der Körper gebraucht, so kann die Eiweißzufuhr durch sie völlig ersetzt werden. Läßt man aber aus dem Gemisch bestimmte Aminosäuren fort, so gibt sich die Lebenswichtigkeit der einen oder anderen an Wachstumsstörungen oder sonstigen Ausfallserscheinungen zu erkennen. Die Abb. 73 zeigt, wie sich z. B. das alleinige Fehlen des Valins auf den Zustand und das Gewicht einer Ratte auswirkt, die als N-Quelle statt mit Eiweiß mit einem Aminosäuregemisch gefüttert wurde. In jüngster Zeit ist durch die grundlegenden Unter-

suchungen von W. C. Rose und seinen Mitarbeitern diese Frage nach der qualitativen Seite hin völlig geklärt worden. Die Tabelle 67 faßt die Ergebnisse zusammen.

Von den mit Sicherheit bekannten 22 Aminosäuren sind also nur 10 lebenswichtig. Beim Arginin ist bemerkenswert, daß es zwar vom Körper synthetisiert werden kann, aber offenbar nicht mit der nötigen Geschwindigkeit, so daß argininfrei ernährte Tiere zwar wachsen, aber wesentlich langsamer als solche, die Arginin erhalten.

Wohlverstanden beziehen sich diese Ergebnisse nur auf die Erhaltung eines normalen Wachstums und zwar der Ratte und des Hundes. Es ist nicht ausgeschlossen, daß die Erhaltung anderer Funktionen, so besonders der Fortpflanzungsfähigkeit oder der Entgiftungsmechanismen, die Zufuhr weiterer Aminosäuren nötig macht.

Die Synthese von Aminosäuren im Organismus ist aus direkten Beobachtungen ebenfalls bekannt. Die Niere führt Benzoesäure durch Paarung mit Glykokoll in Hippursäure über. Durch Verfütterung von Benzoesäure kann die Hippursäureausscheidung auf so hohe Werte gesteigert werden, daß der Glykokollgehalt der gleichzeitig verbrennenden Eiweißkörper für diese Synthese nicht ausreicht. Das Glykokoll ist aber auch nicht aus dem Körpereiweiß als solches abgespalten worden, weil der Glykokollgehalt der gesamten Tiere, bei denen durch die Verfütterung von Benzoesäure die Hippursäuresynthese angeregt wurde, genau so groß ist wie der von Normaltieren. Das Glykokoll muß also im Körper, vielleicht aus anderen Aminosäuren, entstanden sein. In welcher Weise ist unbekannt.



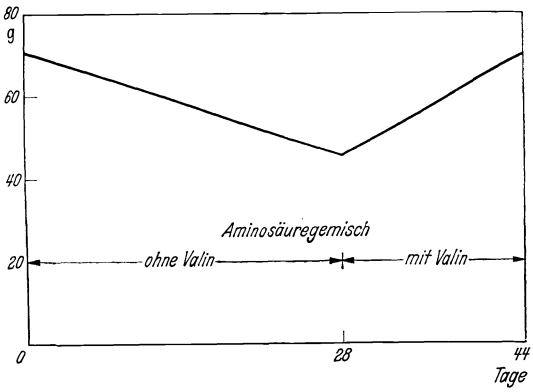


Abb. 73. Oben: Ratte nach 28tägiger valinfreier Kost und gleiches Tier nach 25tägiger Valinzulage. Unten: Zugehörige Gewichtskurve. (Nach Rose und Eppstein.)

Die synthetische Bildung einer Aminosäure im Tierkörper ist zuerst von Knoop gezeigt worden. Verfütterte γ-Phenyl-α-Ketobuttersäure wurde vom Hund als γ-Phenyl-α-Aminobuttersäure in Form ihrer Acetylverbindung ausgeschieden:

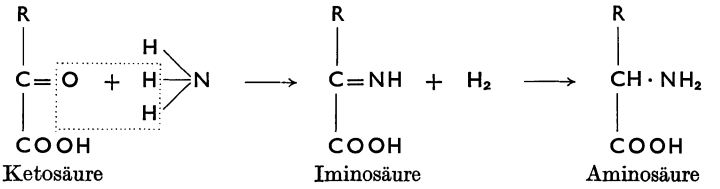
$$\underset{\gamma\text{-Phenyl-}\alpha\text{-Ketobuttersäure}}{C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot COOH} \longrightarrow \underset{\text{Acetyl-}\alpha\text{-Amino-}\gamma\text{-Phenylbuttersäure}}{C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2CH(NH \cdot OC \cdot CH_3) \cdot COOH}$$

Dann haben Embden und Schmitz die Amino-Säurebildung in der durchströmten Leber gezeigt. Als Vorstufen der Synthese dienten Ketosäuren (Tabelle 68).

Alanin entsteht auch aus Ammoniumlactat, ja kann sogar ohne weiteren Zusatz in der durchbluteten Leber auf Kosten von Glykogen, das zu Milchsäure abgebaut wird, gebildet werden.

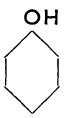
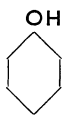
$$\underset{\text{Ammoniumlactat}}{CH_3 \cdot CHOH \cdot COO \cdot NH_4} \longrightarrow \underset{\text{Alanin}}{CH_3 \cdot CH \cdot NH_2 \cdot COOH}$$

Knoop hat eine derartige Synthese auch mit rein chemischen Mitteln durchführen können. Beim Schütteln von Ketosäuren in ammoniakalischer Lösung in Gegenwart von Palladiumschwarz entstanden in sehr guter Ausbeute (bis zu 66%) die entsprechenden Aminosäuren. Die Synthese erfolgt auf dem Weg über die Iminosäuren und deren anschließende Reduktion:



Dieser Aufbauweg ist die Umkehrung des normalen Abbauweges der d-Aminosäuren (s. S. 367).

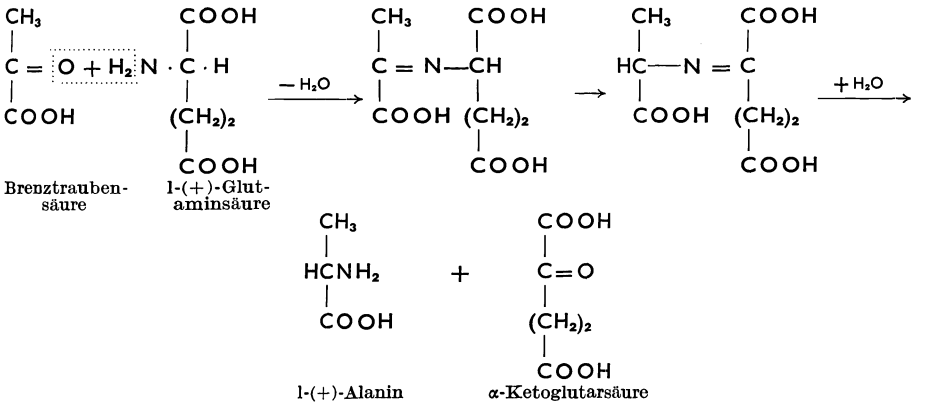
Tabelle 68. Bildung von Aminosäuren aus Ketosäuren in der überlebenden Leber. (Nach Embden, Schmitz, Kondo, Fellner.)

Aus	entsteht
 $CH_2 \cdot CO \cdot COOH$ p-Oxyphenylbrenztraubensäure	 $CH_2 \cdot CH \cdot NH_2 \cdot COOH$ Tyrosin
$CH_2 \cdot CO \cdot COOH$ Phenylbrenztraubensäure	$CH_2 \cdot CH \cdot NH_2 \cdot COOH$ Phenylalanin
$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot COOH$ α-Keto-capronsäure	$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH \cdot NH_2 \cdot COOH$ Norleucin
$CH_3 \cdot CO \cdot COOH$ Brenztraubensäure	$CH_3 \cdot CH \cdot NH_2 \cdot COOH$ Alanin

Die Möglichkeit der Bildung von Aminosäuren aus Ketosäuren im Tierkörper erklärt es, daß dem Organismus manche Aminosäuren entbehrlich sind. Im Stoffwechsel entstehen dauernd gewisse Ketosäuren, die Brenztraubensäure, die Oxalessigsäure und die α-Keto-glutarsäure. Die ihnen entsprechenden Aminosäuren Alanin, Asparaginsäure und Glutaminsäure gehören deshalb zu den entbehrlichen Aminosäuren. Die

unentbehrlichen Aminosäuren Tryptophan und Histidin werden entbehrlich, wenn man statt ihrer dem Versuchstier die entsprechenden Ketosäuren zuführt. Diese Fähigkeit des Körpers zum Aufbau von Aminosäuren macht es verständlich, daß eine Reihe — auch von unentbehrlichen — Aminosäuren vom Körper in der unnatürlichen d-Form verwandt werden können. Offenbar werden sie zunächst zu den entsprechenden optisch inaktiven Iminosäuren dehydriert und dann erneut, und zwar zu der natürlichen l-Form hydriert. Möglich erscheint auch eine Desaminierung zu den Ketosäuren und die Reaminierung zu den l-Aminosäuren.

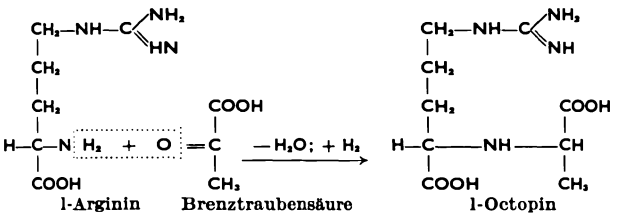
Über den *Mechanismus der Aminierung von Ketosäuren* bringen Untersuchungen von BRAUNSTEIN und KRITZMANN einen weiteren grundlegenden Beitrag. In der Muskulatur, in geringerem Grade auch in anderen Organen, wird l-(+)-Glutaminsäure abgebaut, ohne daß dabei Ammoniak- oder Amidbildung oder eine Abnahme des Aminostickstoffs erfolgt. Dabei wird unter anaeroben Bedingungen Bernsteinsäure gebildet. Unter aeroben Bedingungen ist der Umsatz der Glutaminsäure erheblich gesteigert, es verschwindet gleichzeitig eine äquivalente Menge von Milchsäure und dafür tritt die gleiche Menge von Alanin auf. Unter anaeroben Bedingungen wird der Umsatz der Glutaminsäure auf den aeroben Umsatz gesteigert, wenn Brenztraubensäure zugesetzt wird. Auch unter diesen Bedingungen entsteht eine der verschwindenden Glutaminsäure äquivalente Menge von Alanin. Aus diesen Befunden geht klar hervor, daß beim Abbau der Glutaminsäure die Aminogruppe ohne als Ammoniak abgespalten zu werden, unmittelbar auf eine Ketosäure, hier also auf die Brenztraubensäure, übergeht. Aus der Glutaminsäure entsteht dabei α-Ketoglutarsäure, deren oxydative Decarboxylierung zu Bernsteinsäure schon besprochen wurde (s. S. 349). Dieser Vorgang der Ammoniakübertragung wird als *Umaminierung* bezeichnet. Es wird durch ein als *Aminopherase* bezeichnetes Ferment durchgeführt und in der Weise gedeutet, daß aus Keto- und Aminosäure eine Zwischenverbindung entsteht, an der sich dann die weiteren Umwandlungen vollziehen. Der Vorgang läßt sich etwa folgendermaßen formulieren:



Das Wesen dieser Umaminierungsreaktion besteht im Springen der Doppelbindung. Dadurch wird eine intramolekulare Oxydoreduktion der Zwischenverbindung möglich, die zu ihrer Spaltung führt, wobei die Aminogruppe auf die Ketosäure übergeht, die Aminosäure zur Ketosäure wird. Der Vorgang ist umkehrbar, d. h. aus α-Ketoglutarsäure und Alanin wird Glutaminsäure und Brenztraubensäure gebildet. Zwischen den vier Substanzen besteht ein Gleichgewicht.

Die Zahl der Säuren, die an dieser Umaminierung teilnehmen können, ist anscheinend nur sehr gering. Eine Umaminierung der α-Ketoglutarsäure zur Glutaminsäure erfolgt in größerem Umfange nur durch Asparaginsäure und Alanin, in geringem Grade auch durch Aminobuttersäure und Valin. Ganz dementsprechend werden durch Glutaminsäure lediglich die Benztraubensäure und die Oxalessigsäure in beträchtlichem Umfange umaminiert, wesentlich schwächer u. a. die α-Ketobuttersäure und die α-Ketovaleriansäure. Immerhin spielen die Monoamino-dicarbonsäuren, Asparaginsäure (Aminobernsteinsäure) und Glutaminsäure im Stoffwechsel der Aminosäuren eine große Rolle. Auch die schon früher besprochene Bedeutung der Citronensäure, aus der ja die α-Ketoglutarsäure entstehen kann, gewinnt noch weiterhin an Gewicht (s. S. 348). Für die besondere Bedeutung der Aminodicarbonsäuren für den Eiweißstoffwechsel spricht auch, daß sie nach Zufuhr von Aminosäuren mit den Isotop ^{15}N immer einen größeren Gehalt an diesem Isotop haben als die übrigen Aminosäuren (s. auch S. 360).

Eine sehr schöne Bestätigung für den Reaktionsmechanismus der Umaminierung liefert die Synthese des *l-Octopins* (l-Arginin-N-α-propionsäure), einer zuerst aus Tintenfischmuskeln, dann auch aus anderen Meerestieren gewonnenen Substanz. Das Octopin entsteht erst nach dem Tode des Tieres allmählich durch Umwandlung des Arginins. KNOOP und MARTIUS konnten diese Substanz aus Arginin und Brenztraubensäure durch katalytische Hydrierung gewinnen:



Diese Octopinsynthese ist nur verständlich, wenn entsprechend dem von BRAUNSTEIN und KRITZMANN angenommenen Reaktionsmechanismus eine ungesättigte Zwischenverbindung entsteht, die anschließend hydriert wird.

3. Eiweißabbau.

Der Abbau der Eiweißkörper im Zellstoffwechsel geht voraussichtlich zunächst den gleichen Weg wie die Aufspaltung der Proteine bei der Verdauung im Darm. Er ist also eine Hydrolyse, für deren Durchführung der Zelle im Kathepsin und den Zellpeptidasen die Werkzeuge zur Verfügung stehen. Aus den Eiweißkörpern entstehen also über die Peptide zunächst Aminosäuren. Wenn auch immer wieder andere Abbauwege der Eiweißkörper erwogen worden sind, so ist doch sicherlich der hydrolytische Abbau bis zu den Aminosäuren der wichtigste; andere *biologische* Abbauwege sind bisher auch nicht mit Sicherheit erwiesen. Die Frage nach dem oxydativen Endabbau der Eiweißkörper ist also eigentlich eine Frage nach dem Endabbau der Aminosäuren. Die meisten Aminosäuren werden oxydativ zu Wasser, Kohlendioxyd und Ammoniak abgebaut. Der R. Q. beträgt dabei etwa 0,8. Neben diesem Hauptweg gibt es aber auch noch Nebenwege, und bestimmte Aminosäuren sind sicherlich die Muttersubstanzen spezifischer Wirkstoffe des Körpers.

α) Der Abbau der unnatürlichen d-Aminosäuren.

Die Frage nach dem weiteren Schicksal der Aminosäuren, also nach ihrem Abbauweg, ist schwierig zu beantworten, weil die natürlich vorkommenden l-Aminosäuren nach einem anderen Prinzip abgebaut werden

als die unnatürlichen d-Formen. Alle früheren und zahlreiche späteren Untersuchungen über den oxydativen Abbau der Aminosäuren sind aber mit racemischen Gemischen, also mit d,l-Formen ausgeführt worden. Es kann heute als sicher gelten, daß die aus der Mehrzahl dieser Versuche gezogenen Schlüsse nur für die unnatürlichen d-Formen gültig sind. Jedoch sind die dabei erhaltenen Ergebnisse prinzipiell so wichtig, daß ihre Besprechung notwendig erscheint; das umso mehr als das Vorkommen einiger d-Aminosäuren, besonders der d-Glutaminsäure, in den Eiweißkörpern besonders aus malignen Tumoren (KÖGL) aber auch in anderen tierischen und pflanzlichen Eiweißkörpern nachgewiesen werden konnte.

An sich sind drei verschiedene Möglichkeiten der Desaminierung bekannt:

1. die reduktive Desaminierung:

$$R \cdot CH \cdot NH_2 \cdot COOH + H_2 \rightarrow R \cdot CH_2 \cdot COOH + NH_3,$$

2. die hydrolytische Desaminierung:

$$R \cdot CH \cdot NH_2 \cdot COOH + H_2O \rightarrow R \cdot CHOH \cdot COOH + NH_3,$$

3. die oxydative Desaminierung:

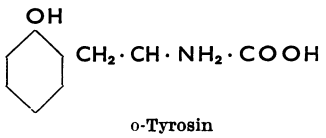
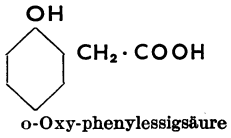
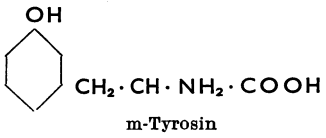
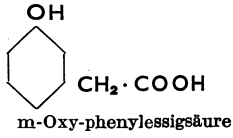
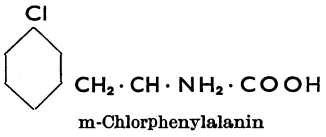
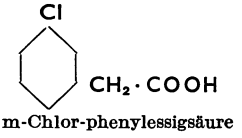
$$R \cdot CH \cdot NH_2 \cdot COOH + {}^1/_2\, O_2 \rightarrow R \cdot CO \cdot COOH + NH_3.$$

Tabelle 69. Acetonbildung aus Aminosäuren nach EMBDEN.

Aminosäure	verhält sich wie	Acetonbildung
$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH \cdot NH_2 \cdot COOH$ Norleucin	$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ n-Valeriansäure	—
$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!CH \cdot CH_2 \cdot CH \cdot NH_2 \cdot COOH$ Leucin	$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!CH \cdot CH_2 \cdot COOH$ Isovaleriansäure	+
$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!CH \cdot CH \cdot NH_2 \cdot COOH$ Valin	$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!CH \cdot COOH$ Isobuttersäure	—

Alle drei Wege sind gangbar und werden unter bestimmten Voraussetzungen oder von bestimmten Organismen auch beschritten. Die Aufklärung der Oxydation der d-Aminosäuren wurde eingeleitet durch Versuche KNOOPS. Nach Verfütterung von γ-Phenyl-α-Aminobuttersäure (s. S. 361) wurde vom Tier Hippursäure ausgeschieden; aus der verfütterten Substanz muß also im Stoffwechsel Benzoesäure entstanden sein. Wenn der Abbau der Aminobuttersäure so vor sich ginge, daß nach Abspaltung der Aminogruppe Buttersäure entstanden wäre, so hätte aber nach dem Prinzip der β-Oxydation die Phenylessigsäure gebildet werden müssen. *Die Aminosäure liefert demnach bei ihrem biologischen Abbau das gleiche Oxydationsprodukt wie die um 1 C-Atom ärmere N-freie Säure.* Versuche EMBDENS und seiner Mitarbeiter an der durchströmten überlebenden Leber bestätigten dieses Ergebnis. Dabei bilden die Aminosäuren genau so wie die Fettsäuren zum Teil Aceton, zum Teil nicht. Es entspricht das Verhalten einer Aminosäure demjenigen einer Fettsäure mit einem C-Atom weniger (s. Tabelle 69). Diese Versuche lassen nur den Schluß zu, daß *die Aminosäuren unter Desaminierung und Abspaltung der Carboxylgruppe in die um ein C-Atom ärmere Fettsäure umgewandelt werden.* Fütterungsversuche mit verschiedenen unnatürlichen phenylsubstituierten Aminosäuren bestätigen diese Vorstellung vollkommen (s. Tabelle 70). Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind aber nicht auf die cyclischen Aminosäuren zu übertragen. Für diese gelten vielmehr besondere

Tabelle 70. Abbau unnatürlicher phenylsubstituierter Aminosäuren.

Verfüttert	Ausgeschieden
 o-Tyrosin	 o-Oxy-phenylessigsäure
 m-Tyrosin	 m-Oxy-phenylessigsäure
 m-Chlorphenylalanin	 m-Chlor-phenylessigsäure

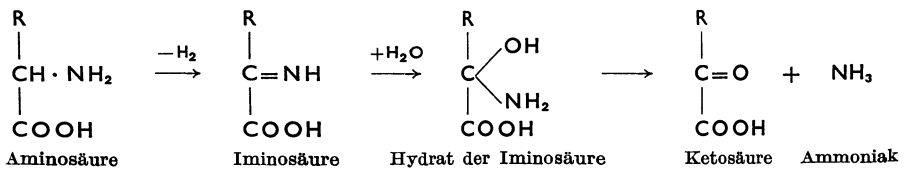
Verhältnisse, da es vor der Desaminierung zu Veränderungen des Ringes kommt, die schließlich zu seiner Aufspaltung führen (s. S. 372f.).

Dieser Weg des Abbaus durch oxydative Desaminierung ist von KREBS an Schnitten isolierter Organe in allen Einzelheiten exakt bewiesen worden. Eine Desaminierung von Aminosäuren erfolgt lediglich in der Niere und in geringerem Maße in der Leber. Sie ist an die Anwesenheit von Sauerstoff gebunden und erfolgt nicht unter anaeroben Verhältnissen. Als Endprodukte der Reaktion konnten sowohl Ammoniak wie die den zugefügten Aminosäuren entsprechenden Ketosäuren nachgewiesen werden. Die Desaminierung erfolgt fermentativ, sie ist nicht an die Erhaltung der Gewebsstruktur, wohl aber an die der Zellstruktur gebunden. Zerstört man nämlich das Gewebe durch Verreiben mit Sand, so geht die Gewebsstruktur verloren, die Zellstruktur und mit ihr die Desaminierung bleiben aber erhalten. In zellfreien Extrakten ist dagegen eine Desaminierung nicht nachweisbar. Sauerstoffverbrauch, Ketosäure- und Ammoniakbildung weisen, wenn die weitere Oxydation der Ketosäure verhindert wird, das von der Theorie geforderte molare Verhältnis 1:2:2 auf.

Die oxydative Desaminierung der d-Aminosäuren erfolgt mit Hilfe eines gelben Fermentes, der *d-Aminosäureoxydase* (s. S. 292), durch Vermittlung ihres Alloxazinanteils; für das Alanin z. B. nach

$$\text{Alloxazin} + \text{Alanin} + H_2O = \text{Dihydroalloxazin} + \text{Brenztraubensäure} + NH_3$$

Das wesentliche ist also eine Übertragung des Wasserstoffs vom Alanin auf das Alloxazin. Es muß demnach eine Desaminierung über die folgenden Zwischenstufen angenommen werden:

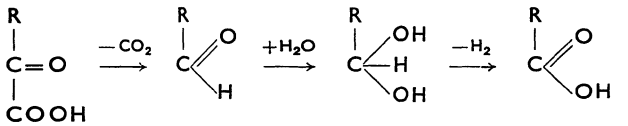


Das ist aber die Umkehr der oben für den Aufbau von Aminosäuren aus Ammoniak und Ketosäuren angenommenen Reaktionsreihe.

Für die Richtigkeit dieses Weges spricht nach KNOOP auch die Energiebilanz. Bei der oxydativen Desaminierung des Alanins zur Brenztraubensäure wird pro Molekül eine Wärmemenge von 16,4 cal frei. Bei der hydrolytischen Desaminierung zu Milchsäure würde dagegen pro Molekül eine Energiemenge von 28,6 cal gebunden werden. Der biologische Sinn des Abbaus ist aber die Freisetzung und nicht die Bindung von Energie.

Ein weiterer Weg für die Entstehung von Ketosäuren aus Eiweißkörpern ist schon früher erörtert worden (s. S. 278). Nach BERGMANN spaltet eine in der Niere vorkommende Dehydropeptidase dehydrierte Dipeptide in je ein Molekül Aminosäure, Ketosäure und Ammoniak. Die biologische Bedeutung einer derartigen Reaktion ist aber bisher nicht erwiesen. Ähnliches gilt auch für die Beobachtung von KISCH, daß bei der katalytischen Desaminierung durch chinoide Stoffe bei bestimmten ph-Werten Dipeptide leichter desaminierbar sind als die sie aufbauenden Aminosäuren. Auch noch weitere, rein chemische Abbaumöglichkeiten der Aminosäuren sind beschrieben worden; jedoch soll auf sie, da über ihre biologische Bedeutung nichts ausgesagt werden kann, nicht eingegangen werden.

Die zweite Stufe des Abbaus der d-Aminosäuren ist die Umwandlung der Ketosäure in die nächst niedere Fettsäure. Sie geht voraussichtlich in der Weise vor sich, daß die Ketosäure zum nächst niederen Aldehyd decarboxyliert wird, worauf dieser zur entsprechenden Fettsäure oxydiert wird:



Ketosäure Aldehyd Aldehydhydrat Fettsäure

Die intermediäre Bildung des um 1 C-Atom ärmeren Aldehyds konnte bei der Desamidierung einer Reihe von Aminosäuren durch Ascorbinsäure in Gegenwart von Sauerstoff erwiesen werden (ABDERHALDEN).

Nach KREBS erfolgt die oxydative Desaminierung der d-Aminosäuren in der Niere mit viel größerer Geschwindigkeit als in der Leber. Für die Regulation des Säure-Basen-Gleichgewichts durch die Niere ist das wahrscheinlich sehr bedeutungsvoll, da dann jederzeit ausreichende Mengen von Ammoniak zur Neutralisation auszuscheidender Säuren bereitgestellt werden können (s. S. 436). Für den Eiweißabbau insgesamt dürfte aber wegen ihrer viel erheblicheren Größe die Leber als Stätte der Desaminierung der Aminosäuren eine ungleich größere Bedeutung haben.

Die aus den d-Aminosäuren durch die oxydative Desaminierung entstehenden Fettsäuren werden, darauf weisen bereits die besprochenen Versuche von EMBDEN hin, nach dem Prinzip der β-Oxydation abgebaut. Es kann daher auf die früheren Ausführungen darüber verwiesen werden (s. S. 355). Weiter unten wird jedoch auf diese Frage noch einmal zurückzukommen sein (s. S. 372).

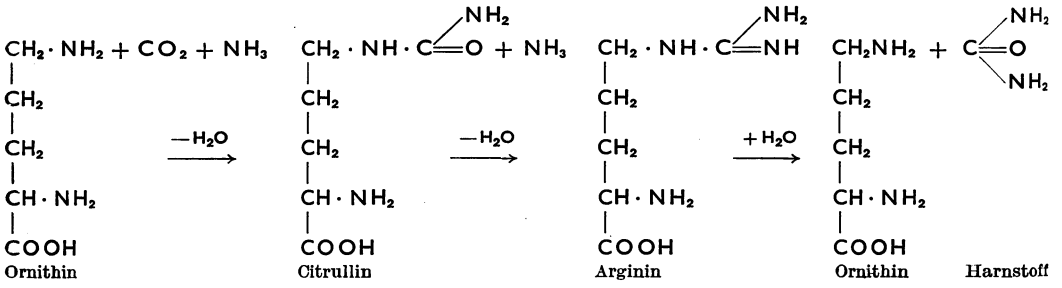
β) Die Harnstoffbildung.

Aus dem den Aminosäuren entstammenden Ammoniak und aus Kohlendioxyd bildet die Leber Harnstoff. Diese Reaktion dient der Entgiftung des Ammoniaks. In Leberschnitten, die in sauerstoffhaltiger Atmosphäre mit dünnen Ammoniaklösungen geschüttelt werden, bildet sich Harnstoff. Setzt man gleichzeitig die verschiedensten Aminosäuren zu, so erfährt die Geschwindigkeit der Harnstoffbildung keine Steigerung. Eine Ausnahme machen jedoch zwei Aminosäuren, das Ornithin und das Citrullin, in deren Gegenwart die Geschwindigkeit der Harnstoffbildung weitgehend gesteigert wird. Die Wirkung des Ornithins hat aber noch zwei weitere Besonderheiten: die Harnstoffbildung ist viel größer als dem N-Gehalt des Ornithins entspricht, es kann etwa das 30fache an Harnstoff

gebildet werden, und das Ornithin wird bei der Reaktion nicht verbraucht. Seine Wirkung ist also am besten als eine Katalyse der Harnstoffbildung zu beschreiben. Das Citrullin steigert die Geschwindigkeit der Harnstoffbildung noch mehr als das Ornithin, es wirkt aber nicht in dem Sinne katalytisch, daß es die entstehende Harnstoffmenge vergrößert, es bildet sich vielmehr pro Mol Citrullin nur etwa ein Mol Harnstoff. Diese Befunde zeigen deutlich, daß die Harnstoffbildung unmöglich nach einem der früher angenommenen Mechanismen, etwa durch Wasserabspaltung aus Ammoniumcarbonat, geschehen kann, das sich durch Neutralisation aus Ammoniak und Kohlendioxyd gebildet haben sollte:

$$CO_2 + 2\,NH_3 + H_2O = C(=O)(O\cdot NH_4)_2 = C(=O)(NH_2)_2 + 2\,H_2O$$

Die Versuchsergebnisse von KREBS und HENSELEIT lassen sich nur dann befriedigend erklären, wenn man annimmt, daß zunächst aus Ornithin oder Citrullin und Kohlendioxyd sowie Ammoniak eine Zwischenverbindung entsteht, die unter Abspaltung von Harnstoff immer wieder in Ornithin zurückverwandelt wird. Alle diese Forderungen erfüllt das Arginin, das im übrigen als einzige Aminosäure die katalytische Wirkung des Ornithins ersetzen kann und das als Vorstufe des Harnstoffs schon lange bekannt ist (s. S. 268). Die Harnstoffsynthese, die *nur* in der Leber erfolgt, vollzieht sich also nach dem folgenden Schema:



Die zentrale Stellung des Ornithins bei der Harnstoffbildung geht ebenso aus der schematischen Abb. 74 hervor. Diese Abbildung deutet auch den Verlauf der Reaktion in drei Stufen an: 1. Die Anlagerung von Ammoniak und Kohlendioxyd an die δ-ständige Aminogruppe des Ornithins unter Austritt von Wasser und unter Bildung von Citrullin, 2. die Anlagerung eines zweiten Ammoniakmoleküls unter Abspaltung eines zweiten Wassermoleküls und Bildung von Arginin, 3. die Aufspaltung des Arginins in Ornithin und Harnstoff. Die Arginase ist also ein Teilferment der Harnstoffsynthese. Das stimmt auch mit dem Befund überein, daß sich Arginase nur in dem Organ in größerer Menge findet, in dem Harnstoff gebildet wird, nämlich in der Leber; in den übrigen Organen und bei Tieren, in deren Stoffwechsel überhaupt kein Harnstoff gebildet wird (Vögel und Reptilien, s. S. 377), fehlt sie gänzlich oder kommt nur in ganz geringen Mengen vor.

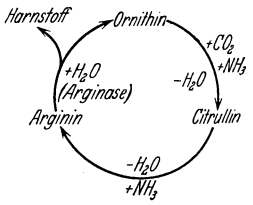


Abb. 74. Schema der Harnstoffbildung. (Nach KREBS.)

Untersuchungen von LEUTHARDT machen es wahrscheinlich, daß durch die KREBSschen Versuche das Problem der Harnstoffbildung noch nicht

völlig gelöst ist. In der Leber hungernder Meerschweinchen werden unter bestimmten Bedingungen aus Glutamin viel größere Mengen von Harnstoff gebildet als aus Ammoniak. Diese Harnstoffbildung wird durch Ornithin nicht mehr wesentlich gesteigert. Da Glutaminsäure nur wenig Harnstoff liefert, muß die endständige Aminogruppe des Glutamins das Ammoniak für die Synthese liefern. Da man während der Harnstoffbildung kaum eine Vermehrung des freien Ammoniaks findet, ist es möglich, daß das Glutamin mit dem harnstoffbildenden Fermentsystem direkt ohne vorherige Desaminierung reagiert. Ähnlich wie Glutamin verhält sich auch Asparagin.

Es ist bemerkenswert, daß die Amide der beiden Di-Carbonsäuren, die durch den Vorgang der Umaminierung und durch die Einbeziehung ihrer Ketosäuren in die oxydativen Abbauprozesse im intermediären Stoffwechsel eine so bedeutungsvolle Rolle spielen, auch für den Endabbau des Eiweißmoleküls, die Harnstoffbildung, wesentlich sind. Der biologische Zusammenhang zwischen Glutamin und Glutaminsäure steht fest, da in der Niere aus der Säure das Amid leicht gebildet werden kann.

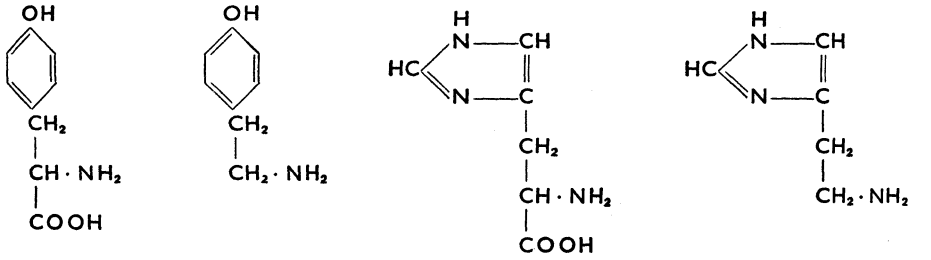
γ) Der Abbau der natürlichen l-Aminosäuren.

Es ist bereits oben angedeutet worden, daß der Abbau der natürlichen l-Aminosäuren von dem der unnatürlichen d-Formen verschieden ist. Ihre oxydative Desaminierung wird durch ein zweites Ferment, die l-Aminosäureoxydase, bewirkt, deren Wirkung an die Erhaltung der Zellstruktur gebunden ist. Ihre chemische Natur ist noch nicht bekannt. Doch weist wohl die Tatsache, daß das Ferment durch Cyanid vollständig gehemmt wird, auf Zusammenhänge mit dem eisenhaltigen Oxydationssystem der Zelle hin. Auch gewisse l-Aminosäuren werden durch Niere oder Leber oxydativ desaminiert, jedoch ist dabei eine Ammoniakbildung überhaupt nicht nachweisbar oder sie beträgt nur etwa $^1/_{10}$ derjenigen der d-Aminosäuren. Der Nachweis der Entstehung der entsprechenden Ketosäuren ist bis heute nicht geführt. Der mit der Desaminierung verbundene Sauerstoffverbrauch ist meist wesentlich höher als es die Theorie verlangt (s. auch S. 366).

Wahrscheinlich spielt für den Abbau einiger l-Aminosäuren die *Decarboxylierung* unter Bildung der *primären Amine* eine gewisse Rolle:

$$R \cdot CH \cdot NH_2 \cdot COOH \longrightarrow R \cdot CH_2 \cdot NH_2 + CO_2.$$

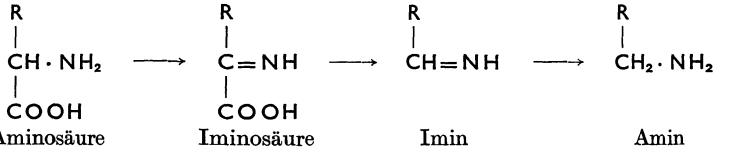
Auf diesem Wege werden ja z. B. durch Bakterienwirkung im Darm aus Lysin und Ornithin die Diamine Cadaverin und Putrescin gebildet (s. S. 318). Im Organismus des höheren Tieres ist dieser Weg quantitativ wohl zu vernachlässigen. Jedoch sind einige der in dieser Weise entstehenden *proteinogen Amine* physiologisch außerordentlich wirksame Stoffe (Tyramin,



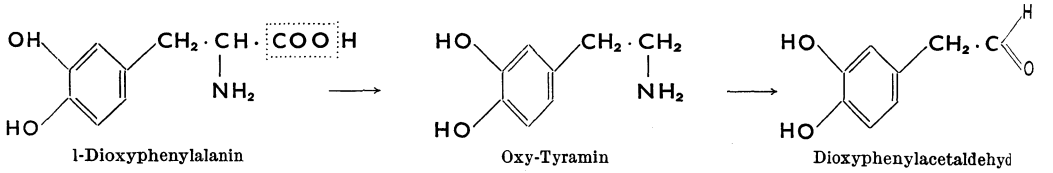
Tyrosin **Tyramin** **Histidin** **Histamin**

Histamin), so daß der Nachweis ihres Vorkommens in Leukocyten, Leber, Lunge und Pankreas von großer Bedeutung ist. Die Versuche, die Bildung dieser Amine durch Zusatz von Tyrosin oder Histamin zu zerschnittenen

Organen zu erzielen, haben bisher nur in ganz wenigen Fällen zur chemischen Identifizierung von Tyramin geführt: HEINSEN erhielt es mit Pankreas, HOLTZ mit Niere. Die Bildung von Histamin ist bisher nur mit pharmakologischen Methoden, also an Hand der biologischen Wirkung, nachgewiesen, der *chemische* Beweis steht aber noch aus (WERLE; HOLTZ). Ebenso ist auch die Decarboxylierung des Tryptophans zu dem ihm entsprechenden Amin wahrscheinlich gemacht worden. Der Mechanismus der Bildung dieser Amine ist wahrscheinlich so, daß der Decarboxylierung eine Dehydrierung vorausgeht und dann wieder eine Hydrierung folgt:



Histamin und andere Amine werden bei Gegenwart von Sauerstoff leicht weiter abgebaut. Dieser Abbau ist von HOLTZ am *l-Dioxyphenylalanin* (s. S. 202) näher untersucht worden. Läßt man Nierengewebe unter Ausschluß von Sauerstoff auf diese Aminosäure einwirken, so bildet sich *Oxytyramin*. Unter aeroben Verhältnissen wird dies zum *Dioxyphenylacetaldehyd* oxydiert. Am Abbau nehmen also zwei Fermente teil, eine



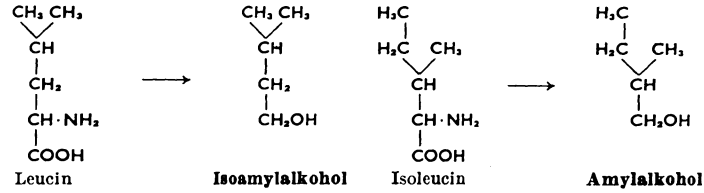
Decarboxylase und eine *Aminoxydase*. Von der Aminoxydase ist wahrscheinlich die *Histaminase*, das Ferment des oxydativen Histaminabbaus, verschieden. Da diese noch andere Diamine oxydiert, wird sie auch als *Diaminoxydase* bezeichnet. Auch die Decarboxylasen für Histidin, Tyrosin und Dioxyphenylalanin sind spezifisch auf diese Substrate eingestellte Fermente.

Diese Versuchsergebnisse haben vielleicht eine unmittelbare Bedeutung für die *Frage des Abbaus der natürlichen l-Aminosäuren*. HOLTZ hält es für wahrscheinlich, daß der von ihm am l-Dioxyphenylalamin aufgefundene Abbauweg auch für andere Aminosäuren Geltung hat, daß also die l-Aminosäureoxydase ein aus Decarboxylase und Aminooxydase zusammengesetztes Fermentsystem ist. Der angenommene Mechanismus macht es völlig verständlich, daß beim Abbau von l-Aminosäuren keine Ketosäuren entstehen, sondern daß die um ein C-Atom ärmere Fettsäure durch weitere Oxydation des gebildeten Aldehyds geliefert wird.

Auf die *Verwandtschaft der Betaine und des Cholins mit Aminosäuren* ist schon an früherer Stelle hingewiesen worden (s. S. 60). Betaine kommen allerdings im Organismus der Tiere und besonders der Warmblüter kaum vor. Das Ergothionein (s. S. 69) findet sich dagegen in den roten Blutkörperchen.

Für den Organismus sind schließlich von Bedeutung die *bakteriellen Umwandlungen* von Aminosäuren, weil die entstehenden Reaktionsprodukte vom Darm aus resorbiert werden können und so, ohne ihre Entstehung einer Organtätigkeit zu verdanken, im Organismus auftreten. Als bakterieller Abbauweg kommt hauptsächlich die oben besprochene Decarboxylierung unter Aminbildung in Frage. Ein weiterer Weg ist die reduktive Desaminierung zur Fettsäure mit der gleichen C-Atomzahl (s. S. 365). Es kann aber auch genau

wie beim Abbau der Aminosäuren im Tierkörper nach oxydativer Desaminierung der nächst niedere Aldehyd entstehen. Im Tierkörper geht dieser durch Oxydation in die Fettsäure über; Bakterien und auch Hefen reduzieren ihn dagegen zu Alkohol. So bildet z. B. gärende Hefe aus Leucin den *Isoamylalkohol*, aus Isoleucin den *Amylalkohol* (die sog. *Fuselöle*) und auch aus anderen Aminosäuren entstehen die entsprechenden um ein C-Atom ärmeren



Alkohole. Die bakteriellen Umwandlungen der cyclischen Aminosäuren, wie sie bei der Darmfäulnis erfolgen, sind schon früher besprochen (s. S. 318).

δ) Besondere Abbauwege einiger Aminosäuren.

Die bisher geschilderten Schicksale der d- und der l-Aminosäuren zeigen, wie sich unter gewissen Bedingungen und für einige von ihnen der Abbau vollziehen kann. Eine allgemeine Lösung, die für alle Aminosäuren gültig wäre, bringen diese Untersuchungen zweifellos aber nicht. Die Diaminosäuren, die Dicarbonsäuren, die Oxyaminosäuren, die schwefelhaltigen und schließlich die cyclischen Aminosäuren stellen besondere Probleme.

Für einige β-Oxy-α-Aminosäuren hat kürzlich KNOOP gezeigt, daß sie durch β-Oxydation, also über die β-Keto-α-Aminosäuren in die um 2 C-Atome ärmeren N-freien Säuren überführt werden. Diese Feststellung ist auch deshalb bedeutungsvoll, weil sie zeigt, daß die Oxyo-aminsäuren ein anderes Schicksal haben als die Aminosäuren und daß sie deshalb nicht auf dem normalen Abbauweg der Aminosäuren liegen können; sie sind vielmehr primäre Eiweißbausteine.

Für einige Aminosäuren haben *Beobachtungen bei krankhaften Veränderungen des Stoffwechsels*, die zum Auftreten von sonst nicht beobachteten Zwischenprodukten des Abbaus führen, eine gewisse Klarheit über ihren normalen Abbauweg gebracht, bei anderen fehlt dagegen jeder Anhaltspunkt über den Weg, den die Oxydation einschlägt. Man kann daher nur mehr oder weniger wahrscheinliche Theorien aufstellen.

Die ältesten Beobachtungen über das Schicksal der Eiweißkörper bei Stoffwechselstörungen betreffen die *Zuckerbildung aus Eiweiß* im diabetischen Organismus. Auch der völlig kohlehydratfrei ernährte zuckerkranke Körper scheidet größere Mengen von Zucker aus; die Zuckerausscheidung geht etwa der Höhe der Stickstoffausscheidung, das heißt aber der Größe des Eiweißzerfalls, parallel. Vermehrte Eiweißzufuhr steigert die Kohlehydratbildung, dagegen führt vermehrter Fettabbau nicht zur Steigerung der Kohlehydratbildung sondern zu vermehrter Bildung von Acetonkörpern; das ist verständlich, weil die natürlichen Fette lediglich Fettsäuren mit einer geraden Zahl von C-Atomen enthalten (s. S. 35). Die verschiedenen Aminosäuren wurden auf ihre Fähigkeit zur Zuckerbildung im diabetischen Organismus besonders am pankreasdiabetischen Hund und im normalen Organismus durch Verfütterung vor allem an hungernde Ratten geprüft. Ferner wurde die Bildung von Acetonkörpern aus den verschiedenen Aminosäuren an Leberschnitten geprüft. Das Ergebnis

war, daß sich drei Gruppen herausschälen lassen, von denen die eine Zucker, die zweite Aceton, die dritte dagegen weder Zucker noch Aceton bildet. Die Ergebnisse der einzelnen Versuchsreihen stimmen jedoch nicht überein. Die folgende Verteilung entspricht vielleicht am besten den tatsächlichen Verhältnissen.

1. *Glucoplastische Aminosäuren:* Glykokoll, Alanin, Aminobuttersäure (?), Glutaminsäure, Oxyglutaminsäure und Arginin.

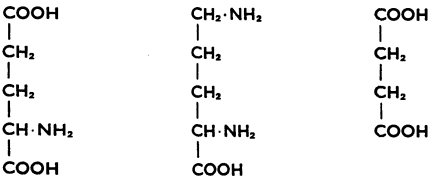
2. *Ketoplastische Aminosäuren:* Leucin, Norvalin, Lysin, Phenylalanin und Tyrosin.

3. *Aglucoplastische* und *aketoplastische Aminosäuren:* Isoleucin, Norleucin, Valin, Prolin, Oxyprolin, Tryptophan, Histidin, Asparaginsäure, Cystin, Ornithin und Serin.

In Versuchen an Nierenschnitten erwiesen sich nur Leucin, Norvalin und Lysin als Acetonbildner.

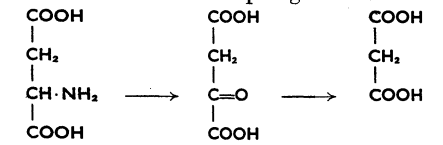
Die Wege, auf denen die Aminosäuren in Zucker umgewandelt werden können, sind keineswegs geklärt. Sicherlich sind dazu synthetische Vorgänge erforderlich. Am einfachsten liegen die Verhältnisse beim Alanin, das in der isolierten Leber ohne weiteres in Milchsäure umgewandelt wird. An sich sollte zwar bei der oxydativen Desaminierung des Alanins Brenztraubensäure entstehen, aber möglicherweise wird diese — abweichend von ihrem normalen Abbau (s. S. 348f.) — zu Milchsäure reduziert. Die isolierte Leber kann jedenfalls Brenztraubensäure in Milchsäure umwandeln. Allerdings entsteht daneben auch Acetessigsäure.

Für andere glucoplastische Aminosäuren muß aber ein anderer Weg zum Zucker angenommen werden. *Glutaminsäure* wird wahrscheinlich zunächst durch oxydative Desaminierung unmittelbar in Bernsteinsäure umgewandelt. Über den Weg, der vom *Arginin* zur Bernsteinsäure führt, herrscht dagegen noch keine Klarheit. Möglicherweise führt er über Ornithin, jedoch würde das im Widerspruch zu anderen Befunden stehen, nach denen Ornithin zu den aglucoplastischen Aminosäuren gehört. Die Bildung von Bernsteinsäure aus Arginin in der durchströmten Leber ist aber von Felix erwiesen worden. Bernsteinsäure wird wahrscheinlich auf dem S. 295f. u. 350f. gezeigten Wege abgebaut, womit die Verbindung zu den Kohlehydraten gegeben ist.



Glutaminsäure Ornithin Bernsteinsäure

Asparaginsäure wird bei dem üblichen Abbau zu Oxalessigsäure oxydiert. Auch diese Säure ist eine Zwischenstufe des Bernsteinsäureabbaus (s. S. 295, 350). Jedoch erscheint eine Decarboxylierung der Oxalessigsäure zu Malonsäure möglich. Diese ist völlig verbrennlich, es braucht daher im Gegensatz zu älteren Anschauungen die Asparaginsäure nicht als unbedingt glucoplastisch angesehen zu werden. Nach neueren Untersuchungen kann aber die Oxalessigsäure von manchen Organen zu Brenztraubensäure, von anderen zu einem Gemisch von Äpfelsäure, Brenztraubensäure, Milchsäure und Citronensäure abgebaut werden. Ihr Schicksal und damit auch das der Asparaginsäure ist also wohl nicht einheitlich.

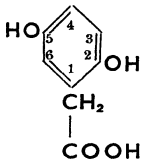


Asparaginsäure Oxalessigsäure Malonsäure

ε) Der Abbau der cyclischen Aminosäuren.

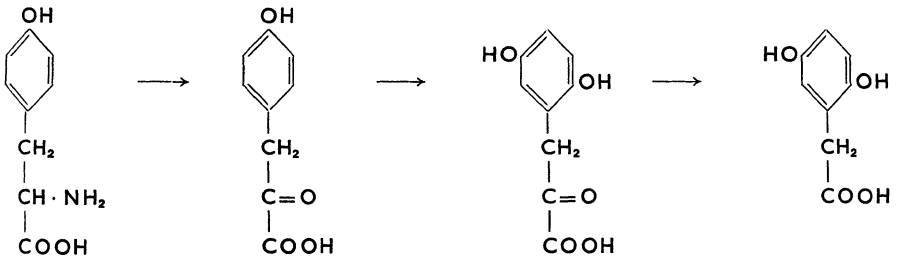
Die Suche nach einer Erklärung für die Entstehung von Acetonkörpern aus *Tyrosin* und *Phenylalanin* leitet über zu einer Besprechung des Schicksals der cyclischen Aminosäuren überhaupt. Man hat bis vor kurzem versucht,

durch Verfolgung einer als *Alkaptonurie* bezeichneten Stoffwechselstörung Aufschluß über den Abbau des Benzolringes zu gewinnen. Bei dieser Erkrankung hat der frisch gelassene Harn gewöhnlich eine ganz normale Farbe. Beim Stehen an der Luft färbt er sich jedoch dunkelbraun, und das Auftreten dieser dunklen Farbe wird durch Zusatz von Alkali stark beschleunigt. Die Alkaptonharne reduzieren FEHLINGsche Lösung, NYLANDERsche Lösung und ammoniakalische Silberlösung sehr intensiv. Den geschilderten Erscheinungen liegt die 2,5-*Dioxyphenylessigsäure (Hydrochinonessigsäure)* zugrunde. Sie wird auch als *Homogentisinsäure* bezeichnet. Als Hydrochinonderivat ist sie leicht oxydierbar und geht dabei in das dunkel gefärbte Chinonderivat über. Dies Chinonderivat wandelt sich anscheinend gelegentlich in ein schwarzes Melanin um, da man bei älteren Patienten eine schwarze Verfärbung der Knorpel *(Ochronose)* beobachten kann. Die Muttersubstanzen der Homogentisinsäure sind das Tyrosin und das Phenylalanin, nicht dagegen das Tryptophan.



Homogentisinsäure

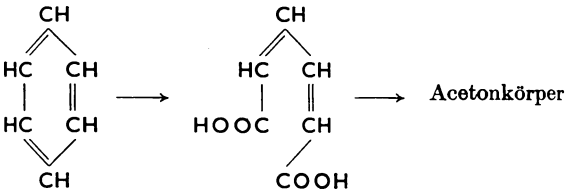
Die Homogentisinsäure wird vom normalen Organismus glatt verbrannt; im diabetischen Organismus und in der überlebenden Leber geht sie in Acetessigsäure bzw. in Aceton über. Man hat aus diesen und anderen Gründen angenommen, daß die Homogentisinsäure ein normales Zwischenprodukt des Tyrosin- bzw. Phenylalaninabbaus ist und etwa auf dem folgenden Wege gebildet wird:



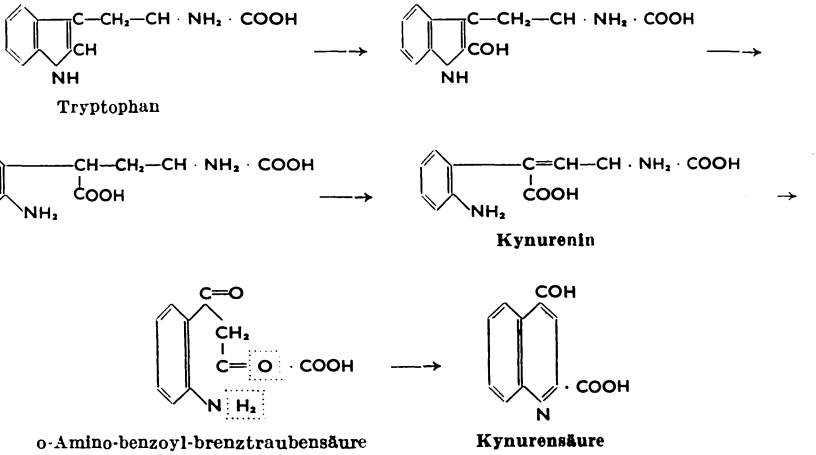
Nach neueren Versuchen von FELIX und ZORN über die Oxydation von Tyrosin und von Phenylalanin durch Leber- bzw. durch Nierenbrei oder durch Extrakte aus diesen Organen erscheint ein solcher Abbauweg aber außerordentlich unwahrscheinlich. Durch Variation des ph in den Spaltungsansätzen läßt sich die Oxydation des Tyrosins in verschiedene Stufen zerlegen. Pro Mol *l-Tyrosin* werden bei ph 6,8 ein, bei ph 7,2 zwei und bei ph 7,6—7,8 vier Atome Sauerstoff aufgenommen. Den verschiedenen Phasen der Sauerstoffaufnahme sollten verschiedene definierte Zwischenprodukte des Abbaus entsprechen und wenn das oben gegebene Schema richtig wäre, müßte auf der ersten Stufe die Bildung von p-Oxy-phenyl-brenztraubensäure und von Ammoniak nachweisbar sein. Beide Substanzen sind aber nicht nachweisbar und ebensowenig

ergaben sich Anhaltspunkte für eine Bildung von Harnstoff oder von anderen N-haltigen Spaltprodukten. Auf den späteren Stufen des Abbaus sollte die Homogentisinsäure entstehen. Auch diese ließ sich nicht nachweisen. Das unnatürliche *d-Tyrosin* bildet dagegen p-Oxyphenylbrenztraubensäure und Ammoniak, wie es die ältere Theorie verlangt. Die p-Oxyphenyl-brenztraubensäure selber und ebenso auch die Homogentisinsäure sind ihrerseits in Acetessigsäure bzw. in Aceton überführbar. *l-Phenylalanin* verbraucht bei der Oxydation nur ein Atom Sauerstoff, spaltet aber kein Ammoniak ab und wird auch nicht in Tyrosin umgewandelt. *d-Phenylalanin* wird dagegen ebenso wie d-Tyrosin desaminiert und liefert Phenyl-brenztraubensäure. Beim Abbau des l-Tyrosins entstehen vielmehr nach den bisherigen Feststellungen pro Molekül ein Molekül Acetessigsäure, ein (oder zwei) Moleküle Kohlendioxyd und ein Molekül Alanin. In diesem Zusammenhang wird auch auf die Untersuchungen von HOLTZ über den Abbau des Dioxyphenylalanins verwiesen (s. S. 370).

Über die Art der Aufspaltung des Benzolringes lassen sich nur Vermutungen äußern. Die einzige experimentelle Unterlage ist die Beobachtung, daß vom Hund und Kaninchen Benzol zum Teil aufgespalten und als *Muconsäure* ausgeschieden wird. Da Muconsäure in der durchströmten Leber Aceton liefert, wäre die Acetonkörperbildung aus Homogentisinsäure verständlich, wenn vor der Sprengung des Ringes die Seitenkette oxydativ abgesprengt würde.



Für den Abbau von Phenylalanin und Tyrosin sind auch noch andere Wege denkbar. So zeigt das *Adrenalin* in seiner Formel so große Ähnlichkeit mit dem Tyrosin, daß an einen genetischen Zusammenhang gedacht werden muß (s. S. 202). Für die Wahrscheinlichkeit eines Zusammen-



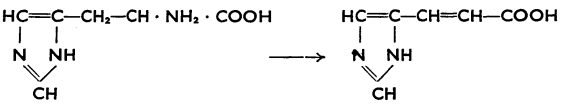
hanges spricht auch, daß in Stellung 3.4 oxydierte Benzolderivate, also Brenzkatechine, vollkommen abgebaut werden können. Adrenalin ist ein Brenzkatechinderivat. Ein weiterer Weg für die Umwandlung des Tyrosins ist die Farbstoffbildung, wie sie etwa durch die *Tyrosinase* bewirkt wird (s. S. 298). Schließlich sei noch daran erinnert, daß auch das Hormon der Schilddrüse, das *Thyroxin*, ein Tyrosinabkömmling ist (s. S. 211). Die Möglichkeit seiner Bildung aus Tyrosin ist experimentell erwiesen.

Das *Tryptophan* gehört zu den Aminosäuren, die weder Aceton noch Kohlehydrate bilden können. Im menschlichen Organismus verbrennt es anscheinend restlos zu Wasser, Kohlendioxyd und Ammoniak.

Beim Hund wird jedoch ein eigenartiges Abbauprodukt, die *Kynurensäure*, gefunden. Da auch Indolbrenztraubensäure in Kynurensäure übergeht, nahm ELLINGER diese Substanz als Zwischenstufe an. KOTAKE fand jedoch im Hundeharn nach Verfütterung von Tryptophan eine neue Aminosäure, das *Kynurenin*, und hält den vorstehenden Reaktionsweg für wahrscheinlicher (s. S. 374).

Über die bakterielle Umwandlung des Tryptophans in Indol und Skatol siehe S. 318.

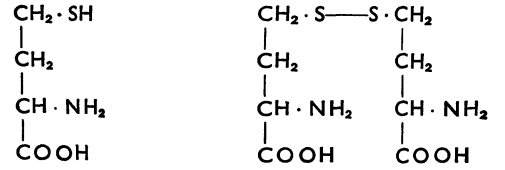
Ebenso wie das Tryptophan erfährt auch das *Histidin* im Hundeorganismus eine Umwandlung besonderer Art und geht in *Urocaninsäure* über. Der Abbau des Histidins erfolgt möglicherweise durch die Histidase in der Leber (EDLBACHER), wobei pro Molekül Histidin ein Mol Glutaminsäure, zwei Mol Ammoniak und ein Mol Ameisensäure entstehen (s. S. 269). Biologisch bedeutungsvoll ist auch die Decarboxylierung zum Histamin und deren nachfolgende Oxydation durch Histaminase (s. S. 370). Ob das *Ergothionein* (s. S. 69) zum Histidin genetische Beziehungen hat, ist nicht bekannt.



Histidin — **Urocaninsäure**

ζ) Der Abbau der schwefelhaltigen Aminosäuren.

Von den schwefelhaltigen Aminosäuren ist für die Ernährung, wie sich erst kürzlich zweifelsfrei ergeben hat, lediglich das Methionin unentbehrlich. Die früheren Untersuchungen haben sich aber im wesentlichen mit dem Schicksal des Cystins bzw. des Cysteins beschäftigt, besonders auch aus dem Grunde, weil bei einer als *Cystinurie* bezeichneten Stoffwechselanomalie eine in ihren Wesen noch unbekannte Störung des Abbaus der S-haltigen Aminosäuren besteht, die zu einer erheblichen Ausscheidung von Cystin in den Harn führt. Man hat durch Verfütterung von Cystin, Cystein und Methionin über das Wesen dieser Anomalie Aufschluß zu erhalten versucht. Dabei hat sich ergeben, daß auch vom Cystinuriker Cystin glatt oxydiert werden kann, das gleiche gilt für das Glutathion und für das *Homocystin*, das nächst höhere Homologon des Cystins, das in der Natur bisher nicht aufgefunden wurde, aber aus Methionin durch Behandlung mit Schwefelsäure erhalten werden kann.



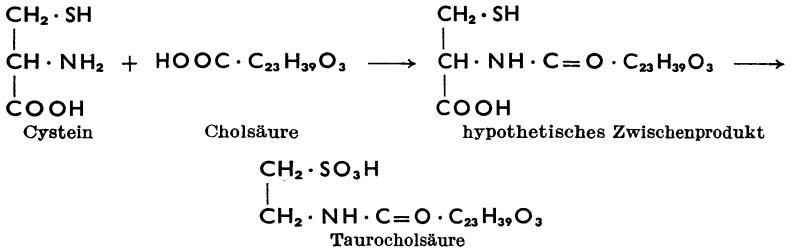
Homocystein — Homocystin

Eigenartigerweise werden aber Methionin, Homocystein und Cystein vom Cystinuriker nicht oxydiert sondern als Extracystin im Harn ausgeschieden. Die Ursache für dieses merkwürdige Verhalten ist völlig unbekannt. Jedenfalls läßt sich schließen, daß die Störung nicht den Abbau des Cystins selber sondern den des Cysteins betrifft. Es ist aber unverständlich, warum das Cystin, das aus dem Methionin, dem Homocystein und dem Cystein entsteht, nicht genau so wie verfüttertes Cystin abgebaut werden kann.

Der normale Abbau der S-haltigen Aminosäuren führt bis zur anorganischen Schwefelsäure, die als Sulfat oder an phenolartige Stoffe gebunden als „Äther-" oder „Esterschwefelsäure" (s. S. 435) im Harn ausgeschieden wird. Ein kleiner Teil des Schwefels findet sich auch als „*Neutralschwefel*" im Harn. Über seine Natur und seine Entstehung ist nichts Näheres bekannt.

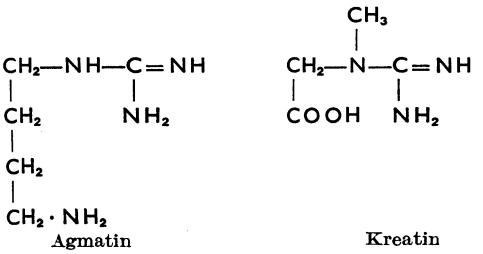
Es ist schon früher auf den Zusammenhang des Cystins mit dem *Taurin* hingewiesen worden, das in der Galle gebunden in den verschiedenen gepaarten Gallensäuren (s. S. 51 u. 65) ausgeschieden wird.

Die Oxydation des Cysteins zur Cysteinsäure und deren Umwandlung in Taurin ist auf chemischem Wege leicht durchführbar, biologisch ist sie jedoch wenig wahrscheinlich. Nach dem für die Aminosäuren angenommenen Abbauschema wäre zu erwarten, daß zunächst die $-NH_2$-Gruppe aboxydiert würde. Es liegt deshalb näher, anzunehmen, daß sich zunächst die Cholsäure mit dem Cystein durch Säureamidbindung vereinigt und auf diese Weise die Aminogruppe vor der Abspaltung schützt; dann erst folgt die Umwandlung des Cysteinrestes zum Taurinrest, nämlich die Decarboxylierung und die Oxydation des Sulfhydrylschwefels zur Sulfosäure:



η) Der Abbau des Arginins.

Über die Bedeutung des *Arginins* als Zwischenstufe der Harnstoffbildung ist schon oben berichtet worden, ebenso darüber, daß es im diabetischen Organismus in Zucker umgewandelt werden kann. Daneben gibt es aber auch noch andere Abbauwege. So wurde von KOSSEL im Heringssperma eine Base *Agmatin* gefunden, die durch Decarboxylierung aus Arginin entstanden sein muß:



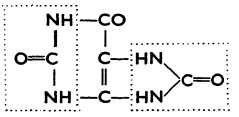
Eine weitere Frage ist die nach dem Zusammenhang des Arginins mit dem *Kreatin,* doch soll auf sie erst an anderer Stelle eingegangen werden (s. S. 439).

Nach den Untersuchungen von EDLBACHER wird im wachsenden Gewebe, und zwar sowohl im normal wachsenden embryonalen als auch beim pathologischen Wachstum gutartiger und bösartiger Geschwülste, eine Spaltung von Arginin in Ornithin und Harnstoff beobachtet, wie sie sonst nur in der Leber einen größeren Umfang erreicht. Der Zerfall des Arginins im wachsenden Gewebe wird als eine Wachstumsreaktion angesehen, die damit in Zusammenhang steht, daß bei den Kernteilungen, die die Grundlage der Zellvermehrung sind, das basische, sehr argininreiche Kerneiweiß abgebaut wird. Das wachsende Gewebe hat aber nur die Fähigkeit zur Abspaltung von Harnstoff aus Arginin, nicht die zur Harnstoffsynthese aus anderen Aminosäuren. Unter anaeroben Bedingungen ist die Arginasewirkung des wachsenden Gewebes erheblich gesteigert. Sie verhält sich also ebenso wie die Glykolyse, die auch bei Abwesenheit von Sauerstoff einen viel größeren Umfang erreicht als bei aerobem Stoffwechsel.

ϑ) Harnsäurebildung aus Aminosäuren.

Bei den Vögeln und Reptilien ist nicht der Harnstoff sondern die *Harnsäure* das Endprodukt des Eiweißabbaus. Bei diesen Tierarten muß also — wenigstens in den abschließenden Reaktionen — ein abweichender Weg des Eiweißzerfalls bestehen. Die Bildung der Harnsäure ist natürlich ein synthetischer Prozeß, da das Harnsäuremolekül im Eiweißmolekül nicht vorgebildet ist. Für diese Synthese ist die Leber notwendig. Schon lange zurückliegende Versuche von MINKOWSKI zeigten, daß bei Gänsen nach Exstirpation der Leber die Harnsäureausscheidung auf niedrige Werte absinkt und die Ammoniakausscheidung entsprechend ansteigt. Gleichzeitig werden auch größere Mengen von Milchsäure ausgeschieden. Diese Befunde führten zu der Vorstellung, daß auch im Vogelorganismus aus dem bei der Desaminierung der Aminosäuren frei werdenden Ammoniak zunächst ebenfalls Harnstoff aufgebaut wird, von dem sich zwei Moleküle mit einer 3-Kohlenstoffkette zu Harnsäure vereinigen sollten.

Die nachstehende Formel zeigt, daß man sich tatsächlich ein Harnsäuremolekül in dieser Weise auf zwei Moleküle Harnstoff und eine 3-C-Kette aufgeteilt denken kann.



In der Tat ließ sich durch subcutane Injektion von Harnstoff bei Hühnern durch gleichzeitige Verabreichung bestimmter N-freier Stoffe eine beträchtliche Steigerung der Harnsäureausscheidung erzielen (WIENER). Besonders wirksam waren dabei drei Dicarbonsäuren, die Malonsäure, die Tartronsäure und die Mesoxalsäure, und wesentlich weniger auch die Milchsäure. Geht man aber von der Vorstellung aus, daß die Harnstoffbildung nur auf dem von KREBS gezeigten Weg erfolgen kann, so verlieren diese Versuche ihre Beweiskraft; denn in der Leber der Tiere, bei denen nicht der Harnstoff das Endprodukt des Eiweißstoffwechsels ist, kommt Arginase nur in sehr geringen Mengen vor.

Malonsäure	Tartronsäure	Mesoxalsäure	Milchsäure
COOH	COOH	COOH	COOH
CH_2	CHOH	C=O	CHOH
COOH	COOH	COOH	CH_3

Nach neueren Versuchen von SCHULER und REINDEL an Organschnitten sind die Verhältnisse viel verwickelter. Auch diese Versuche sagen noch nichts über den genauen Vorgang der Harnsäuresynthese im Vogelorganismus, aber sie bringen doch schon eine gewisse Klärung. Die Harnsäure entsteht durch das Zusammenwirken zweier Organe, der Leber und der Niere. In der Leber wird, wie für die Aminosäure Alanin gezeigt wurde, aus dem durch Desaminierung der Aminosäuren anfallenden Ammoniak und einer noch unbekannten als Kohlenstoffquelle dienenden „Vorstufe" Xanthin gebildet. Da die Leber keine Xanthinoxydase enthält, kann sie das Xanthin nicht zu Harnsäure oxydieren. Diese Oxydation erfolgt vielmehr in der Niere. In diesem Organ kann übrigens auch, wenn genügend Vorstufe vorhanden ist, Purin synthetisiert werden. *Die Harnsäuresynthese im Vogelorganismus ist nach* SCHULER *und* REINDEL *eigentlich eine Purinsynthese, und erst die Niere wandelt das Purin oxydativ in Harnsäure um.* Diese Purinsynthese dient im Vogelorganismus ebenso zur Entgiftung des bei der Desaminierung der Aminosäuren frei werdenden Ammoniaks wie die Harnstoffsynthese im Organismus der anderen Tiere.

Auch bei anderen Tieren als den Vögeln und Reptilien und ebenso beim Menschen erscheint Harnsäure als Stoffwechselprodukt im Harn. Aber sie stammt höchstens zu einem Teil aus dem Eiweißabbau, zum größeren Teil ist sie das Endprodukt des Nucleinstoffwechsels. Deshalb soll dieses Problem erst im folgenden Kapitel behandelt werden.

Schrifttum.

FELIX, K.: Der Eiweißstoffwechsel. Handbuch der Biochemie, 2. Aufl., Erg.-Werk, Bd. 3. 1936. — HEINSEN, H. A.: Ketonkörperbildung aus Aminosäuren. Erg. inn. Med. 54, 672 (1938). — NEUBAUER, O.: Intermediärer Eiweißstoffwechsel. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 5. 1936. — ROSE, W. C.: The nutritive significance of the amino acids. Physiologic. Rev. 18 (1938).

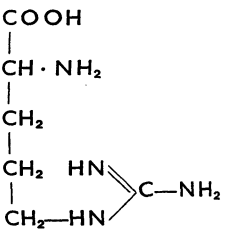
F. Der Stoffwechsel der Nucleinsubstanzen.

Aus den in der Nahrung enthaltenen Nucleoproteiden wird zunächst durch die eiweißspaltenden Fermente des Verdauungskanals die Eiweißkomponente abgelöst und dann die Polynucleotide in Mononucleotide zerlegt. Diese werden wahrscheinlich durch die Phosphatasen des Darms in ihre drei Bausteine zerlegt und in dieser Form resorbiert. Es ist anzunehmen, daß auch beim Abbau der Nucleoproteide der Zellkerne im Körper zuerst eine Aufspaltung zu den Mononucleotiden erfolgt. Was mit den aus der Nahrung stammenden resorbierten Mononucleotiden geschieht, ist noch nicht völlig geklärt. Eine Ablagerung etwa in Form von Reservestoffen scheint es nicht zu geben. Möglicherweise werden sie zum Teil verbraucht, um die andauernd bei der Zell- und Organtätigkeit zerfallenden Nucleoproteide des Körpers zu ersetzen. Außer den Nucleoproteiden enthält der Organismus aber auch einige Mononucleotide von wesentlich anderer funktioneller Bedeutung, die Muskeladenylsäure und ihre höheren Phosphorylierungsstufen, die Adenosindi- und triphosphorphorsäure, und andere adenylsäurehaltige Dinucleotide. Alle diese Stoffe haben eine ganz spezifische Bedeutung für den Zellstoffwechsel, sie werden dauernd verändert und wieder in die ursprüngliche Form zurückverwandelt. Aber trotz der Reversibilität ihrer Veränderungen

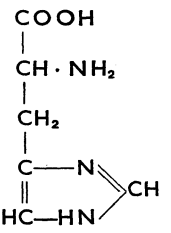
werden auch sie einen gewissen Zerfall erfahren und deshalb ersetzt werden müssen.

Ein solcher Ersatz erfolgt nicht allein aus den mit der Nahrung aufgenommenen Purin- bzw. Pyrimidinsubstanzen. Es ist vielmehr erwiesen, daß der Organismus selber Purine synthetisieren kann. Im bebrüteten Hühnerei nimmt z. B. mit der Dauer der Bebrütung, also unter Bedingungen unter denen gar kein Purin von außen aufgenommen werden kann, der Puringehalt zu. Den erwachsenen Menschen kann man längere Zeit praktisch purinfrei ernähren; trotzdem ändert sich die Menge der täglich ausgeschiedenen Harnsäure, die das Endprodukt seines Purinstoffwechsels ist, nicht wesentlich. Auch die am Schluß des vorigen Kapitels besprochenen Versuche von SCHULER und REINDEL ergeben — sogar für Organschnitte, allerdings einer Tierart, deren Purinstoffwechsel eine andere funktionelle Bedeutung hat — die Möglichkeit der Purinsynthese durch den tierischen Organismus. Außerordentlich klar zeigt sich die Purinsynthese beim Lachs zur Laichzeit. Wie schon S. 360 geschildert, bildet der Lachs während dieser Zeit ohne jede Nahrungsaufnahme mit der Entwicklung seiner Geschlechtsorgane und der Produktion der Samenzellen große Mengen des Protamins Salmin durch Umbau von Muskeleiweiß. Dabei müssen gleichzeitig auch erhebliche Mengen von Nucleinstoffen entstehen, da sich das Salmin in den Spermien in Bindung an Nucleinsäuren befindet. Die Stickstoffquelle für die Purin- und Pyrimidinsynthese sind wahrscheinlich auch die Muskeleiweiße.

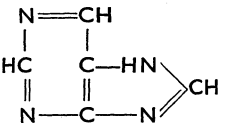
Die Frage, aus welchen näheren Vorstufen aber die Purine und Pyrimidine entstehen und wie sich der Mechanismus ihrer Synthese vollzieht, ist noch nicht beantwortet. Die Frage ist im vorigen Kapitel schon behandelt worden, und es wurde auch auf die fragliche Richtigkeit der Vorstellungen WIENERs hingewiesen. Von anderer Seite sind als Vorstufen des Purinringes das Histidin und daneben auch das Arginin angesehen worden, die in ihren Formelbildern mit einem Teil des Purinringes eine große Ähnlichkeit haben; sichergestellt sind aber diese Vorstellungen keineswegs.



Arginin



Histidin



Purin

In welcher Weise die Pyrimidinnucleotide im Organismus abgebaut werden, entzieht sich noch völlig unserer Kenntnis. Als Endprodukt des Purinstoffwechsels erscheint im Harn des Menschen und der anthropoiden Affen die *Harnsäure,* bei anderen Tieren ein Oxydationsprodukt der Harnsäure, das *Allantoin* (s. S. 381). Die ausgeschiedene Harnsäure stammt nach ihrer Herkunft aus zwei verschiedenen Quellen, entweder aus der Nahrung oder aus den nucleotidhaltigen Bausteinen des Körpers. Die erste Fraktion wird wegen ihrer Herkunft aus der Nahrung als *exogene*

Harnsäure, die zweite wegen ihrer Entstehung aus Körperbausteinen als *endogene Harnsäure* bezeichnet. Die endogene Harnsäuremenge beträgt pro Tag beim Menschen etwa 0,3—0,5 g; sie ist der Ausdruck für die Abnutzung der purinhaltigen Körperbausteine durch die Tätigkeit des Organismus. Da nach Zufuhr von Adenylsäure die Harnsäureausscheidung eine besonders große Steigerung erfährt, ist man vielleicht berechtigt anzunehmen, daß die Adenylsäure auch einen sehr großen Teil der endogenen Harnsäure liefert. Die exogene Harnsäure stammt zum größten Teil wohl aus den Nucleotiden der Nahrung, zum Teil aber auch aus dem Nahrungseiweiß, da erhöhte Eiweißzufuhr eine erhöhte Harnsäureausscheidung zur Folge hat.

Der Übergang der Mononucleotide in Harnsäure setzt mannigfache Umwandlungen des Mononucleotidmoleküls voraus, die mit der Bildung der Harnsäure ihren Abschluß finden. Die Harnsäure ist ein Trioxypurin; die in den Mononucleotiden von vornherein enthaltenen Purine sind das Adenin, ein Aminopurin, und das Guanin, ein Aminooxypurin. Die Umwandlung dieser Basen in Harnsäure ist also eine Oxydation. Die zentrale Frage des Mononucleotidabbaus ist die nach der Reihenfolge, in der sich die zur Harnsäure führenden Umwandlungen des Moleküls vollziehen. Man könnte annehmen, daß zunächst eine Aufspaltung in die drei Bausteine Purin, Kohlehydrat und Phosphorsäure erfolge und daß danach erst das Purin desaminiert und oxydiert wird. Das ist aber wahrscheinlich nicht der Fall, die primäre Reaktion ist anscheinend nicht die völlige Aufspaltung des Nucleotids sondern sind Veränderungen an seinem Purinanteil. Allerdings verhalten sich Adenylsäure und Guanylsäure nicht ganz übereinstimmend.

Es wird später noch näher zu besprechen sein, daß die *Adenylsäure,* die im Verlaufe der chemischen Umsetzungen bei der Muskelkontraktion aus Adenosintriphosphorsäure unter Abspaltung von Pyrophosphorsäure freigesetzt wird, durch eine Desamidase in Inosinsäure und in Ammoniak aufgespalten wird (s. S. 421). Diese Desamidase wirkt ganz elektiv nur auf die Adenylsäure. Neben ihr enthält der Muskel allerdings noch eine zweite Desamidase, die in entsprechender Weise elektiv aus dem Nucleosid Adenosin Ammoniak frei macht und es in Inosin (Hypoxanthosin) umwandelt (G. Schmidt). Eine Desaminierung findet also nur an gebundenem Adenin, nicht an freiem Adenin statt. Der weitere Abbauweg des Inosins bzw. der Inosinsäure ergibt sich aus Versuchen von K. Pohle. Bewahrt man Muskulatur einige Stunden bei etwa 40° und schwach alkalischer Reaktion auf, so läßt sich aus ihr das *Carnin,* ein Additionsprodukt aus zwei Molekülen Hypoxanthin und einem Molekül Pentose isolieren, außerdem werden noch gefunden freies Hypoxanthin und Xanthin. Demnach ergeben sich für den Abbau der Muskeladenylsäure durch die Muskelfermente die nachstehenden Reaktionsfolgen:

$$\begin{matrix} \text{Muskeladenylsäure} \rightarrow \text{Inosinsäure} \rightarrow \text{Inosin} + H_3PO_4 \searrow \\ \text{Muskeladenylsäure} \rightarrow \text{Adenosin} + H_3PO_4 \rightarrow \text{Inosin} \quad \nearrow \end{matrix} \text{Hypoxanthin} \rightarrow \text{Xanthin},$$

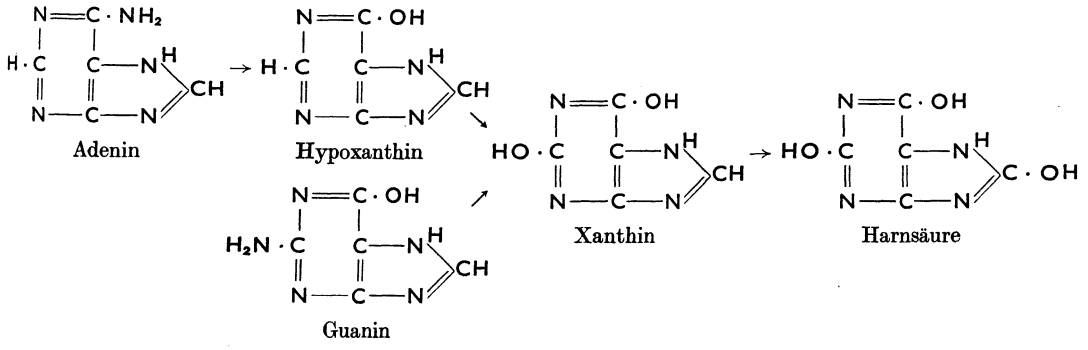
wobei anscheinend der erste Weg der übliche ist. Die Oxydation des Hypoxanthins zum Xanthin ist also im Muskel noch möglich, die des Xanthins zur Harnsäure erfolgt aber an anderer Stelle im Organismus, da im Muskel Harnsäure nicht aufgefunden werden konnte.

Nach Ostern liegen in der Hefe für den Stoffwechsel der Adenylsäure besondere Verhältnisse vor. Frische Hefe kann aus Adenosin und Phosphat Muskeladenylsäure und Adenosintriphosphorsäure aufbauen. Dialysierte Hefe kann Muskel- und Hefeadenylsäure

in Phosphat und Adenosin spalten. Auch die zelleigene Hefenucleinsäure liefert unter diesen Bedingungen Adenosin. Es besteht hier also eine Verbindung zwischen der in Stellung 3 phosphorylierten Hefeadenylsäure und der Muskeladenylsäure, die den Phosphorsäurerest in Stellung 5 trägt (s. S. 91).

Hefenucleinsäure → Adenosin-3-Phosphorsäure →
Adenosin →Adenosin-5-Phosphorsäure → Adenosin-5-Polyphosphorsäuren

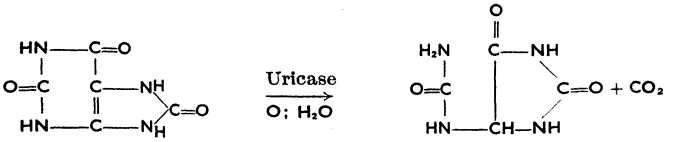
Das Schicksal der *Guanylsäure* ist ähnlich. Auch für ihre Desaminierung hat SCHMIDT in der Leber zwei verschiedene Fermente aufgefunden, von denen das eine — abweichend von den adenindesaminierenden Fermenten — vor allem das freie Guanin und vielleicht auch Guanosin desaminiert, das andere dagegen nur Guanylsäure. Gleichzeitig mit der Desaminierung der Guanylsäure erfolgt auch die Abspaltung der Phosphorsäure. Aus dem Guanin entsteht durch Desaminierung bereits das Xanthin, dessen Oxydation zu Harnsäure den Abbau abschließt. Des besseren Verständnisses wegen sind die Formeln der einzelnen Purine und die Zusammenhänge der Kernveränderungen nachfolgend noch einmal wiedergegeben:



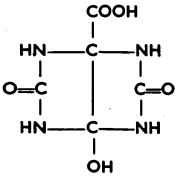
Möglicherweise kann vielleicht aber sogar die Oxydation des Purins zur Harnsäure auch noch im Verbande des Nucleosids erfolgen, da BENEDICT aus dem Blute ein Harnsäureribosid isolieren konnte.

Der Nucleotidabbau vollzieht sich unter Mitwirkung zahlreicher Fermente. Neben den spezifischen Desamidasen sind dazu erforderlich eine Phosphatase zur Abspaltung der Phosphorsäure („Nucleotidase", s. S. 262), eine Nucleosidase zur Aufspaltung der Bindung zwischen Base und Kohlehydrat und schließlich die sog. Xanthinoxydase (s. S. 292) zur Oxydation des Purins bis zur Harnsäure.

Die Harnsäure ist lediglich beim Menschen und den anthropoiden Affen das Endprodukt des Nucleinstoffwechsels, bei Vögeln und Reptilien dagegen dasjenige des Eiweißstoffwechsels, bei den anderen Tieren wird sie zum *Allantoin* oxydiert. Man bezeichnet diesen Vorgang als *Uricolyse* und das sie bewirkende Ferment als *Uricase*. Beim Menschen ist ein Abbau der Harnsäure durch Uricolyse bisher nicht erwiesen.



Das Ferment Uricase ist wahrscheinlich nicht einheitlich. Wie FELIX, SCHEEL und SCHULER nachweisen konnten, zerfällt die Reaktion in drei Teilreaktionen, eine Oxydation, eine Hydrolyse und eine Decarboxylierung. Die oxydative Phase und die Decarboxylierung lassen sich durch ihr verschiedenes ph-Optimum voneinander trennen. Es ist daher die Bildung eines Zwischenproduktes zwischen Harnsäure und Allantoin anzunehmen, das durch Kohlensäureabspaltung in Allantoin übergeht. Nach SCHULER ist dies Zwischenprodukt die *Oxy-acetylen-diureido-carbonsäure*, die aus Harnsäure unter Aufnahme von einem Atom Sauerstoff und einem Molekül Wasser entsteht.



Oxy-acetylen-diureido-carbonsäure

Schrifttum.

THANNHAUSER, S. J.: Die Nucleine und der Nucleinstoffwechsel. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 5. 1928.

G. Die Leber.

a) Allgemeines.

An zahlreichen Stellen in den vorhergehenden Kapiteln sind viele ganz verschiedenartige aber unbedingt lebensnotwendige Leistungen des Körpers erwähnt oder besprochen worden, die direkt oder indirekt an die Tätigkeit der Leber geknüpft sind, und in der Tat gibt es kaum eine wichtige physiologische Funktion des Körpers, die nicht mit der Tätigkeit dieses Organs zusammenhinge. Die meisten dieser Funktionen sind in vorangehenden Abschnitten so ausführlich behandelt worden, daß darauf verwiesen werden kann. Hier sollen darum zunächst einige kurze Angaben allgemeinerer Art folgen und dann noch einmal zusammenfassend die verschiedenen Leistungen der Leber betrachtet werden.

Die Leber ist auch im menschlichen Körper das größte Organ, auf sie kommt etwa 3—4% des Körpergewichtes. Ihre hohe funktionelle Bedeutung geht schon daraus hervor, daß auf sie etwa 12% des Gesamtenergieumsatzes des Körpers entfallen. Der Gehalt der Leber an den verschiedenen chemischen Bausteinen weist zwar gegenüber dem Körperdurchschnitt oder auch gegenüber anderen Organen gewisse Besonderheiten, aber doch keine grundlegenden Unterschiede auf. Bemerkenswert ist ihr hoher *Eisengehalt* (0,06% der Trockensubstanz), sie ist nach der Milz das eisenreichste Organ. Andere Schwermetalle, wie *Kupfer* und *Mangan* finden sich in der Leber sogar viel reichlicher als in anderen Organen. Sicherlich steht dieser den Körperdurchschnitt weit übersteigende Gehalt an Schwermetallen mit der ebenfalls über dem Körperdurchschnitt liegenden oxydativen Leistung der Leber im Zusammenhang. Beim Neugeborenen ist der Eisengehalt der Leber noch viel höher als beim Erwachsenen. Wahrscheinlich liegt ein Eisendepot für den Aufbau des Hämoglobins vor, da die einzige oder doch die hauptsächliche Nahrung des Säuglings, die Milch, einen unzureichenden Eisengehalt hat. Der Gehalt an *Fetten* und an *Kohlehydraten* ist in der Leber sehr starken

Schwankungen unterworfen, da diese Substanzen ja nicht nur Baustoffe der Leber sind sondern auch als Reservematerial in ihr vorübergehend abgelagert werden. Der *Glykogengehalt* konnte durch Kohlehydratmast beim Hund bis auf etwa 20% gesteigert werden. Der *Fettgehalt* ist wesentlich niedriger. In der menschlichen Leber betrug der höchste beobachtete Wert etwa 4,3%, daneben kommen reichlich Phosphatide (beobachteter Höchstwert 2,3%) aber nur ziemlich wenig Cholesterin vor (0,02—0,06%). Voraussetzung für die erstaunlichen Stoffwechselleistungen der Leber ist der *hohe Fermentgehalt der Leberzellen.* Sie enthalten die verschiedenen *Fermente des Eiweiß-, Fett-, Lipoid- und Kohlehydratstoffwechsels, die Fermente des Nucleinsäurestoffwechsels sowie die des oxydativen Endabbaus der Körperbausteine.* Außerdem finden sich eine Reihe von Fermenten mit ganz spezifischer Leistung, von denen nur die *Arginase* genannt sein soll.

Zur Untersuchung der mannigfachen Leistungen der Leber besonders im intermediären Stoffwechsel sind verschiedene Methoden ausgebildet worden. Die wertvollsten Aufschlüsse verdanken wir zweifellos den Untersuchungen an der *isolierten, künstlich durchströmten Leber,* die besonders von EMBDEN und seinen Mitarbeitern durchgeführt worden sind. Bei der Herstellung des Präparates wird in die Pfortader und in die untere Hohlvene je eine Kanüle eingebunden. Darauf kann die Leber aus dem Körper herausgeschnitten werden. Es wird dann von der Pfortader aus mit einer Pumpe ein Strom gut arterialisierten Blutes durch sie hindurchgeschickt. Das Blut fließt aus der Hohlvenenkanüle wieder heraus, wird erneut arterialisiert und kann so eine Reihe von Stunden immer wieder durch die Leber geleitet werden. Im Durchströmungsblute lassen sich dann eine Reihe von Stoffen nachweisen und bestimmen, die entweder aus der Leber selber stammen, also durch Umsetzung von Lebersubstanzen gebildet wurden, oder die beim Abbau von Stoffen entstanden sind, die dem Durchströmungsblute zugesetzt waren.

Eine zweite Methode ist die *Anlegung der Eckschen Fistel.* Hierbei wird eine Anastomose zwischen der Pfortader und der unteren Hohlvene gebildet und dann die Pfortader oberhalb der Anastomose unterbunden. Auf diese Weise wird die Leber weitgehend aus dem Kreislauf ausgeschaltet, insbesondere die im Darm resorbierten Nahrungsstoffe werden an der Leber vorbeigeleitet. Man kann aus den Veränderungen, die nach Anlegung der Fistel auftreten, besonders dann, wenn die Ernährungsbedingungen geändert werden, Anhaltspunkte für die normale Funktion der Leber gewinnen. Diese Methode und ihre Umkehrung, die *umgekehrte Ecksche Fistel,* bei der nach der Anastomosierung die Hohlvene unterbunden wird, wodurch der Leber viel mehr Blut zugeführt wird als normal, ist vor allem durch FISCHLER ausgearbeitet worden und hat viel dazu beigetragen die Rolle der Leber im gesamten Stoffwechsel zu klären.

Die dritte Methode ist die völlige *Entfernung der Leber.* Die Tiere überleben einen solchen Eingriff nur einige Stunden, jedoch kann man während dieses Zeitraums eine Reihe von Ausfallserscheinungen beobachten, die auf das Fehlen der Leber zu beziehen sind. Die Überlebensdauer der Tiere läßt sich wesentlich verlängern, wenn man nach MANN und MAGATH die Entleberung in drei Zeiten durchführt. Zunächst wird eine umgekehrte ECKsche Fistel angelegt. Nach einigen Wochen hat sich ein Kollateralkreislauf zwischen der V. azygos und der V. mammaria int. ausgebildet, so daß nunmehr die Pfortader unterbunden werden kann, worauf das Blut aus der unteren Körperhälfte auf dem kollateralen Weg zum Herzen strömt. In der dritten Sitzung werden dann die Lebervene und die Leberarterie unterbunden und die Leber exstirpiert.

Schließlich sind in den letzten Jahren mit der von WARBURG ausgearbeiteten Methode der Untersuchung der *biologischen Leistung von Gewebsschnitten,* die in einer Nährlösung suspendiert werden, auch an Leberschnitten eine Anzahl von außerordentlich bedeutungsvollen Aufschlüssen über die Funktion der Leber erhalten worden (s. z. B. Harnstoffbildung, S. 367 und Harnsäuresynthese S. 378).

Die Bedeutung der Leber im Gesamtstoffwechsel des normalen Tieres besteht einmal darin, daß sie eine Reihe der im Darm in niederer molekularer Form resorbierten Nahrungsstoffe, in erster Linie Kohlehydrate und Aminosäuren, aufnimmt und wieder zu hochmolekularen Stoffen aufbaut. Zweitens sorgt sie dafür, daß diese Stoffe in ihr nicht für längere Zeit deponiert werden sondern im Körper je nach dem Bedarf der einzelnen

Organe zur Verteilung kommen. Drittens bereitet sie den endgültigen Abbau einiger Körperbausteine vor oder führt ihn zu Ende. Fette werden in der Leber bis zu den Ketonkörpern oxydiert. Der Endabbau der Ketonkörper erfolgt dann aber vorzugsweise im Muskel. Der Endabbau der Aminosäuren, der mit der Bildung von Harnstoff einhergeht, erfolgt vorwiegend in der Leber. Schließlich spielt die Leber auch beim Abbau der Kohlehydrate und der Nucleinsubstanzen eine bedeutungsvolle Rolle.

Sehr häufig sind mit den Abbauvorgängen auch Umbauvorgänge, also Synthesen bestimmter Bausteine aus den Abbauprodukten anderer verbunden. Die meisten dieser Leistungen sind bereits an früheren Stellen ausführlich behandelt worden (s. die Kapitel Stoffwechsel der Kohlehydrate, Fette und Eiweißkörper). In einigen Fällen führen diese Ab- und Umbauprozesse zu Stoffen, denen noch eine besondere funktionelle Bedeutung zukommt. Es sei erinnert an die Bildung des *Fibrinogens,* des Substrates der Blutgerinnung; auch das *Heparin,* auf dessen Anwesenheit im Blute HOWELL die Verhinderung der Gerinnung des strömenden Blutes zurückführt, entsteht in der Leber. Nach JORPES ist das *Heparin wahrscheinlich eine Mucoitinpolyschwefelsäure,* also eine Mucoitinschwefelsäure, die außerdem noch einige Schwefelsäurereste zusätzlich enthält. Durch einen besonderen Abbau entsteht in der Leber ferner aus der Glucose die *Glucuronsäure,* die zur Entgiftung vieler Stoffe gebraucht wird (s. S. 443); auch die Entgiftungsreaktionen selber vollziehen sich meist in der Leber. In ganz entsprechender Weise und mit dem gleichen Ziel kann die Leber auch giftige Stoffe statt mit Glucuronsäure mit *Schwefelsäure* paaren. Schließlich seien von besonderen Stoffwechselleistungen der Leber noch erwähnt die Abspaltung und Einführung von *Methylgruppen,* sowie die *Acetylierung,* also die Einführung von Essigsäureresten.

Als letzte biochemische Leistung der Leber muß auf die *Bildung der Galle* durch die Leberzellen hingewiesen werden. Die Zusammensetzung, Entstehung und funktionelle Bedeutung der Galle sind aber bereits an anderer Stelle ausführlich besprochen, so daß auf diese Ausführungen verwiesen werden kann (s. S. 315).

Abgesehen von ihren chemischen Leistungen ist die Leber auch noch in anderer Hinsicht ein außerordentlich wichtiges Organ. Dank der Intensität ihres Stoffwechsels ist ihre Temperatur deutlich höher als die der meisten übrigen Organe, so daß sie für die *Erhaltung der Körpertemperatur* eine bedeutsame Rolle spielt. Ferner kann die Leber wegen der starken Verzweigung ihres Gefäßnetzes eine relativ große Menge von Blut speichern (nach REIN bis zu 20% der Gesamtblutmenge), sie gehört also zu den *Blutdepots* des Körpers.

b) Die Leber im Kohlehydratstoffwechsel.

Die Erkenntnis von der Bedeutung der Leber im Kohlehydratstoffwechsel gründet sich auf die folgenden Beobachtungen von CLAUDE BERNARD. Im Blute der Lebervene des Hundes findet sich stets Traubenzucker in sehr hoher Konzentration. Aus der Leber läßt sich, wenn man sie einige Zeit nach der Entnahme aus dem Körper mit Wasser durchspült, eine große Menge von Zucker auswaschen, und zwar auch dann, wenn die Tiere keine Kohlehydrat- sondern überwiegend Eiweißnahrung erhalten hatten. Die Leber speichert also nicht nur Zucker und gibt ihn

wieder ab, sondern sie bildet ihn offenbar auch aus anderen Stoffen. Wäscht man die Leber unmittelbar nach dem Tode des Tieres aus, so erhält man nur sehr geringe Zuckermengen. Es muß in ihr also eine Vorstufe des Zuckers enthalten sein, aus der erst postmortal größere Zuckermengen gebildet werden. CLAUDE BERNARD konnte diesen Stoff aus der Leber extrahieren und nannte ihn *Glykogen*.

Man sollte erwarten, daß nach der Resorption von Kohlehydraten der Glykogengehalt der Leber besonders hoch ist, das ist in der Tat vorübergehend der Fall, jedoch sinkt der Glykogengehalt nach kurzer Zeit bereits wieder ab. Nach neueren Beobachtungen nimmt immer während der Nacht der Glykogengehalt der Leber zu, um dann im Laufe des Tages wieder abzusinken. Für die Regulation des Zuckergehaltes im Körper, besonders aber für die Konstanthaltung des Zuckers im Blute, also der Transportform der Kohlehydrate, ist die Leber unentbehrlich; denn nach Leberexstirpationen sinkt der Blutzucker sehr rasch ab und bald treten die bekannten hypoglykämischen Erscheinungen auf (s. S. 207), die genau so wie bei einer Überdosierung von Insulin durch Injektion von Traubenzucker und einigen anderen Stoffen, die ohne Beteiligung der Leber in Traubenzucker übergehen, beseitigt werden können. Die weitgehende Ausschaltung der Leber aus dem Kreislauf, die durch die Anlegung der ECKschen Fistel erreicht wird, führt bei kohlehydratreicher Ernährung nicht zu einer Erniedrigung des Blutzuckers, jedoch ist der Glykogengehalt der Leber unter diesen Bedingungen ziemlich niedrig, aber die Muskulatur enthält reichlich Glykogen. Es kann also ganz zweifellos Kohlehydrat auch ohne Beteiligung der Leber im Körper verwertet werden. Für die Unentbehrlichkeit der Leber im Kohlehydratstoffwechsel, die schon aus dem Absinken des Blutzuckers nach Leberentfernung hervorgeht, gibt es aber noch andere Anhaltspunkte. So die eingangs angeführte Beobachtung über eine Zuckerbildung durch die Leber bei Verfütterung kohlehydratfreier Kost und weiterhin die Tatsache, daß beim Hunde mit ECKscher Fistel nach längerem Hunger sich der Blutzucker erniedrigt, was beim normalen Tier nicht der Fall ist. Aus diesen Beobachtungen kann man schließen, in welcher Weise die Leber am Kohlehydratstoffwechsel beteiligt ist: *sie bildet, wenn die Nahrung nicht die notwendigen Kohlehydratmengen enthält, Zucker aus anderen Stoffen, und sie sorgt für die Erhaltung des normalen Blutzuckerspiegels und damit für die Zufuhr von Kohlehydraten zu den Organen der Körperperipherie.*

Für diese letztgenannte Funktion sind Glykogenspeicherung und Kohlehydratneubildung in der Leber in gleicher Weise wichtig, ja der Kohlehydratneubildung kommt vielleicht sogar die größere Bedeutung zu. Wenn es auch gelingt, bei ausgesprochener Kohlehydratmast sehr viel Glykogen in der Leber anzureichern, so ist es doch auffallend, daß der mit dem Pfortaderblut der Leber zuströmende Zucker, wie die hohen Zuckerwerte im Lebervenenblut zeigen, von der Leber nur zu einem — anscheinend geringen — Teil zurückgehalten wird. Schon während der Zuckerresorption wird also der Körperperipherie dauernd Kohlehydrat zugeleitet. Der normale Glykogengehalt der Leber ist überdies völlig unzureichend, den Kohlehydratbedarf des Körpers für irgend längere Zeit zu decken, so daß fortlaufend Kohlehydrat in der Leber neu gebildet werden muß. In dieser Leistung und in der Verteilung der Kohlehydrate besteht wahrscheinlich die Hauptbedeutung dieses Organs für den Stoffwechsel der Kohlehydrate. Als Quelle der neugebildeten Kohlehydrate

kommen mit Sicherheit die Eiweißkörper in Betracht (s. S. 372). Die Frage dagegen, ob auch die Fette in Kohlehydrate umgewandelt werden können, ist, wie bereits erörtert, noch nicht sicher entschieden (s. S. 353).

Es liegen außerordentlich zahlreiche Untersuchungen über die Frage nach den Quellen des Leberglykogens vor. Von den 6-Kohlenstoffzuckern werden im Organismus *in Glykogen umgewandelt außer der Glucose die Fructose und die Galaktose.* Die Umwandlung von Fructose in Traubenzucker kann auch in anderen Organen als der Leber erfolgen, diejenige der Galaktose geschieht dagegen ganz überwiegend in der Leber. Bei Schädigungen oder krankhaften Veränderungen der Leberzellen wird deshalb injizierte Galaktose fast vollständig wieder im Harn ausgeschieden. Die Klinik macht von diesem Verhalten zur Funktionsprüfung der Leber Gebrauch.

Besonders durch Versuche an der isolierten, künstlich durchströmten Leber konnten zahlreiche Stoffe als Glykogen- bzw. Zuckerbildner erkannt werden. Die Schildkrötenleber bildet Glykogen aus Traubenzucker, Fructose und Glycerin sowie in geringerem Maße aus Milchsäure, Glycerinsäure, Glycerinaldehyd und Glykolaldehyd. Die Hundeleber bildet anscheinend nur aus Traubenzucker, Milchsäure und Glycerin Glykogen. Jedoch ist ihre Fähigkeit zur Bildung von Traubenzucker aus Glycerinsäure, Glykolaldehyd, Dioxyaceton und aus Phosphatiden erwiesen. Ferner muß auf die schon besprochene Bildung von l-Sorbose aus d,-l-Glycerinaldehyd verwiesen werden (s. S. 337).

Die Bildung von Traubenzucker oder von Glykogen aus Milchsäure und einer Reihe anderer Vorstufen ist die Umkehr der Bildung von Milchsäure aus Kohlehydraten oder aus anderen Substanzen, die ebenfalls in der Leber erfolgen kann. Die Durchblutung sehr glykogenreicher Lebern liefert Milchsäure in großen Mengen und auch dem Durchströmungsblute zugesetzter Traubenzucker wird in Milchsäure umgewandelt. Von großem theoretischen Interesse ist ferner die ebenfalls umkehrbare Reaktion der Milchsäurebildung aus Alanin.

Die Tätigkeit der Leber als Organ der Regulation des Kohlehydratstoffwechsels ist abhängig von hormonalen und nervösen Einflüssen. Über diese Zusammenhänge ist aber schon an anderer Stelle ausführlich berichtet worden (s. S. 203, 207, 335).

c) Die Leber im Fettstoffwechsel.

Es wurde schon eingangs dieses Kapitels erwähnt, daß der Fettgehalt der Leber keineswegs sehr hoch ist, und auch bei der Resorption der Fette steigt er meist gar nicht oder höchstens unbedeutend an, weil die Fette auf dem Lymph- und nicht auf dem Blutwege resorbiert werden und deshalb die Leber umgehen. Das zeigen in eindrucksvoller Weise Versuche, in denen körperfremde Fette verfüttert wurden. Man fand sie nach ihrer Resorption größtenteils im peripheren Fettgewebe, nicht aber in der Leber wieder. Die Funktion der Leber bei der Fettaufnahme ist denn auch eine ganz andere, sie ist gewissermaßen in den Darm verlegt, weil die Resorption der Fettsäuren an die Gegenwart der Gallensäuren, also spezifischer Stoffwechselprodukte der Leber, gebunden ist (s. S. 321).

Wenn auch nach einer sehr fettreichen Nahrung (Fettmast) die Leber sich stark mit Fett anreichert, so ist das doch eine sehr vorübergehende

Erscheinung. Nach kurzer Zeit wird das Fett bereits weitergeleitet, die Leber ist also kein Speicherorgan für Fette. Anders verhält es sich bei pathologischen Verfettungen der Leber, wie man sie experimentell durch *Vergiftung mit Phosphor, Arsen* oder mit einem Glucosid aus der Wurzelrinde des Apfelbaumes, dem *Phlorrhizin,* herbeiführen kann. Unter diesen Bedingungen ist die Leber gewöhnlich so stark verfettet, daß sie ganz gelb aussieht. Trotzdem ist für das Eintreten dieser Verfettung eine Fettzufuhr mit der Nahrung nicht notwendig. Sie beruht vielmehr wohl darauf, daß das ebenso wie unter normalen Bedingungen aus den Depots in die Leber einwandernde Fett von den durch die Vergiftung geschädigten Leberzellen nicht mehr umgesetzt werden kann (die Bezeichnung „fettige Degeneration" ist also irreführend, es handelt sich um eine „Fettinfiltration").

Von der Ausbildung der Phlorrhizin-Fettleber können wir auf die normale Bedeutung der Leber im Fettstoffwechsels schließen. Sie hat offenbar nicht für die Speicherung oder die Verteilung der Fette im Körper zu sorgen, sondern für ihren Abbau und Umbau. Von allen daraufhin untersuchten Organen ist die Leber das einzige, in dem die Bildung der typischen Zwischenprodukte des Fettsäurenabbaus, der Acetonkörper, nachgewiesen werden konnte. Der Mechanismus der Acetonkörperbildung wurde an anderer Stelle beschrieben, so daß auf diese Ausführungen verwiesen werden kann (s. S. 355). Auch die etwaige Bedeutung des reichen Gehaltes der Leber an ungesättigten Fettsäuren für den Fettstoffwechsel ist bereits an anderer Stelle (s. S. 353) erörtert.

Die überragende Bedeutung der Leber im Fettstoffwechsel geht auch aus Versuchen an entleberten Hunden und an Hunden mit Eckscher Fistel oder mit umgekehrter Eckscher Fistel hervor. Die Zufuhr von Fettsäuren und von Zwischenprodukten ihres Abbaus vermag das Leben entleberter Tiere nicht zu verlängern. Sie können also bei Fehlen der Leber nicht umgesetzt werden. Normale Hunde und Hunde mit Eckscher Fistel scheiden gewöhnlich keine Acetonkörper im Harn aus. Nach der Vergiftung mit Phlorrhizin tritt beim normalen Hund eine erhebliche Acetonkörperausscheidung ein, beim Hund mit Eckscher Fistel, also mit weitgehend ausgeschalteter Leber, werden viel weniger Acetonkörper ausgeschieden. Dagegen hat der Hund mit umgekehrter Eckscher Fistel also mit einer Leber, die viel intensiver in den Stoffumsatz eingeschaltet ist, bei der Phlorrhizinvergiftung eine weitaus höhere Acetonausscheidung als das normale Tier.

Auf die schon vorher eingehend besprochenen mannigfachen Zusammenhänge zwischen dem Stoffwechsel von Eiweiß, Fett und Kohlehydrat, die großenteils aus Versuchen an der Leber erschlossen wurden, kann ebenfalls kurz verwiesen werden. Es sei nur erinnert an die Acetonkörperbildung aus einigen Aminosäuren und ihre Gesetzmäßigkeiten (s. S. 365), an den Übergang von Oxy- und Ketosäuren in die entsprechenden Aminosäuren (s. S. 362f.) und an die Umwandlung von Kohlehydrat in Fett (s. S. 353). Alle diese Leistungen des Stoffwechsels werden vorzugsweise oder ausschließlich von der Leber vollzogen.

Möglicherweise spielt die Leber auch im *Stoffwechsel des Cholesterins* eine bedeutsame Rolle. Aber wenn auch ihre Beteiligung sowohl beim Abbau wie beim Aufbau des Cholesterins gefordert worden ist, so stehen eindeutige Beweise hierfür doch noch aus.

d) Die Leber im Eiweißstoffwechsel.

Wie schon früher besprochen, wird das Nahrungseiweiß in der Regel erst nach seiner Zerlegung bis zu den Aminosäuren resorbiert (s. S. 322). Auch die Fragen nach dem Ort des Aufbaus von körpereigenem Eiweiß aus diesen Aminosäuren und nach der Möglichkeit einer Eiweißspeicherung im Körper sind dort erörtert worden. Es darf kurz daran erinnert werden, daß das Bestehen des Stickstoffgleichgewichtes allein schon die Speicherung größerer Eiweißmengen im Körper ausschließt; immerhin kann aber nach einer ausgesprochenen Eiweißmast eine deutliche Vergrößerung der Leber festgestellt werden, die zu einem Teil auf einer Vermehrung des Glykogens, zum Teil aber auf einer Vermehrung des Eiweißes beruht. Es tritt also demnach tatsächlich eine gewisse Eiweißspeicherung ein, aber sie ist sehr geringfügig und geht auch sehr rasch wieder zurück, wenn die Bedingungen, die zur Eiweißanreicherung geführt haben, fortfallen. Bei gewöhnlicher Ernährung spielt eine Eiweißspeicherung weder im Gesamtorganismus noch in der Leber eine größere Rolle, es ist vielmehr anzunehmen, daß die Aminosäuren, die zum Ersatz des in den verschiedenen Organen verbrauchten Eiweißes nötig sind, auch diesen Organen als solche wieder zugeführt und an Ort und Stelle zu dem jeweils spezifischen Organeiweiß aufgebaut werden. Eine Ausnahme bildet dagegen die *Synthese des Fibrinogens,* die in der Leber geschieht. Der nicht zu lebensnotwendigen Eiweißsynthesen verbrauchte Rest der Aminosäuren wird dagegen sicherlich in der Leber sehr bald abgebaut.

Wie schon S. 366 besprochen wurde, spielt die Leber neben der Niere beim Abbau der Aminosäuren eine überragende Rolle. Ob für gewöhnlich die Leber auch die einleitende Stufe des Eiweißabbaus, die Aufspaltung zu Aminosäuren, durchführt, ist außerordentlich schwer zu entscheiden. Das Blut enthält stets eine geringe aber ziemlich konstante Menge von Aminosäuren, von denen aber natürlich nicht zu sagen ist, ob sie sich auf dem Wege von der Leber zu den Organen oder auf dem umgekehrten Weg von den Organen zur Leber befinden, ob sie also für den Aufbau oder für den Abbau bestimmt sind. An sich haben die Leberzellen einen höchst aktiven Fermentapparat für die Eiweißspaltung. Überläßt man fein zerkleinerte Leber (unter Zusatz von Chloroformwasser zur Vermeidung von Bakterienwachstum und Fäulnis) sich selber, so kommt es rasch zu einem Zerfall des Lebergewebes, den man als *Autolyse* bezeichnet und der besonders durch einen Zerfall des Lebereiweißes gekennzeichnet ist. Natürlich wird daneben auch das Glykogen zu Traubenzucker und zu Milchsäure gespalten, und später werden auch die Aminosäuren teilweise noch weiter umgewandelt. Autolytische Vorgänge werden zwar auch beim Absterben anderer Organe beobachtet, aber in der Leber sind sie besonders intensiv. Sie können dort sogar schon während des Lebens einsetzen. Bei der Vergiftung mit Phosphor und manchen anderen Giften, z. B. auch bei Pilzvergiftungen tritt eine als *akute gelbe Leberatrophie* bezeichnete meist tödliche Erkrankung auf, bei der gesteigerte Ammoniakausscheidung, Verminderung der Harnstoffausscheidung und gelegentlich auch das Auftreten von freien Aminosäuren im Harn in stark vermehrter Menge (Leucin und Tyrosin) auf einen abnorm gesteigerten Eiweißabbau hinweisen.

Die Weiterverarbeitung des durch die Desaminierung freigesetzten Ammoniaks unter Überführung in Harnstoff vollzieht sich anscheinend

ausschließlich in der Leber. Über den Mechanismus der Harnstoffsynthese und über das Schicksal der durch die Desaminierung der Aminosäuren entstehenden Ketosäuren ist bereits S. 367 berichtet worden. Auch der Abbau derjenigen Aminosäuren, der wegen ihrer besonderen Struktur nicht nach dem allgemeinen Schema erfolgen kann, vor allem also der cyclischen Aminosäuren, ist gleichfalls schon in dem Kapitel über den Stoffwechsel der Eiweißkörper beschrieben (s. S. 371f.).

Nach dem bisher Gesagten steht es also nicht fest, daß die eigentliche Eiweißsynthese (mit Ausnahme der des Fibrinogens) eine lebenswichtige Funktion der Leber ist, dagegen ist dies Organ die Stätte des völligen Abbaus der Eiweißkörper bzw. der Aminosäuren. Jedoch kommt ihr ebenso die Fähigkeit zum Aufbau mancher Aminosäuren aus N-freien organischen Vorstufen und aus Ammoniumsalzen zu. Vielleicht hat auch gerade diese Funktion eine besonders lebenswichtige Bedeutung, so daß Aminosäuren, zu deren Synthese die Leber fähig ist und die in dem aufgenommenen Eiweiß nicht in ausreichender Menge enthalten sind, gebildet werden können. Hierfür scheint auch die Beobachtung zu sprechen, daß unter bestimmten Voraussetzungen durch die Zufuhr von Ammoniumsalzen und Kohlehydraten eine Stickstoffretention, also doch wohl eine Einschränkung des Eiweißstoffwechsels, erreicht werden kann.

e) Die Leber im Nucleinstoffwechsel.

Auch die Grundsätze für den Abbau der Nucleinstoffe sind schon an anderer Stelle dargelegt worden (s. S. 378f.). Die Fähigkeit zum Abbau der Nucleinstoffe, also der Polynucleotide, Mononucleotide und Nucleoside, teilt die Leber mit vielen anderen Organen, wobei allerdings die Abbauleistungen der einzelnen Organe recht verschieden sind. Die Darmschleimhaut scheint nur eine Phophatasewirkung zu haben, sie kann den Abbau also nur bis zu den Nucleosiden führen. Alle Organe haben die Fähigkeit, Polynucleotide zu Mononucleotiden aufzuspalten, und auch der weitere Abbau der Mononucleotide zu Nucleosiden und zu Purinen bzw. Pyrimidinen kann in zahlreichen Organen vor sich gehen. Die Leber scheint allerdings in dieser Beziehung durch eine besondere Aktivität ausgezeichnet zu sein. So kann z. B. der Muskel nur das für ihn typische Mononucleotid, die Muskeladenylsäure und das ihr entsprechende Nucleosid, das Adenosin, desaminieren und dann weiter aufspalten. Die Leber desaminiert dagegen zum mindesten von den freien Basen der Nucleinstoffe das Guanin, ferner aber alle Nucleoside und Nucleotide der Thymonucleinsäure und leitet damit ihren völligen Abbau ein. Die Endstufe dieses Abbaus der Purine ist eine Oxydation, indem sie durch die Xanthinoxydase schließlich bis zur Harnsäure oxydiert werden. Aber auch diese Etappe des Nucleinstoffwechsels ist keine spezifische Funktion der Leber, sie kann ebenso gut in der Niere erfolgen.

Daß die Entstehung der Harnsäure im Vogelorganismus ein besonderes Stoffwechselproblem ist, wurde bereits ausgeführt; bei dieser Reaktion kommt offenbar der Leber der Hauptanteil zu. Die „Vorstufe" Schulers und das Zwischenprodukt, das Xanthin, werden im wesentlichen in der Leber gebildet.

Alle diese Befunde über die Bedeutung der Leber für den Purinstoffwechsel werden abgerundet durch die Feststellung, daß der entleberte Hund den größten Teil einer bestimmten Harnsäuremenge, die ihm injiziert wird, im Harn wieder ausscheidet, der normale Hund dagegen, der

Harnsäure zu Allantoin oxydiert, nur zu einem ganz geringen Betrage. In Übereinstimmung damit ist die Allantoinausscheidung beim entleberten Hund sehr geringfügig. Also erfolgt auch der für die meisten Tiere charakteristische Abbau der Harnsäure zu Allantoin zum weit überwiegenden Teil in der Leber.

Schrifttum.

FISCHLER, F.: Physiologie und Pathologie der Leber, 2. Aufl., Berlin 1925. — KAPFHAMMER, J.: Die Leber im Stoffwechsel. Handbuch der Biochemie, 2. Aufl., Erg.-Werk, 3. Bd. Jena 1936.

H. Blut und Lymphe.

a) Das Gesamtblut.

Alle Organe, Gewebe und Zellen des Körpers müssen mit den zu ihrer Funktion notwendigen Nährstoffen versehen werden und alle in der Zelle entstehenden, für sie nicht weiter verwertbaren Spalt- und Endprodukte des Stoffwechsels müssen aus ihr entfernt werden, wenn nicht der Ablauf der Lebensvorgänge vorübergehende oder dauernde Störungen erfahren soll. Diese Funktion des An- und Abtransportes erfüllt der Blutkreislauf zusammen mit dem Lymphstrom; da aber auch die Lymphe wieder ins Blut zurückgeleitet wird, ist auch sie als ein Teil des Blutkreislaufes aufzufassen. Blut und Lymphe nehmen die in der Darmwand resorbierten Nahrungsstoffe auf und führen sie teils direkt, teils unter Zwischenschaltung der Leber den Verbrauchs- oder Speicherstätten zu. Aus den tätigen Organen führen Blut und Lymphe die Schlacken des Stoffwechsels fort und bringen sie zu den verschiedenen Ausscheidungsorganen (Niere, Haut, Dickdarm und Lunge). Natürlich werden durch den Blutstrom auch Zwischenprodukte des Stoffwechsels, die noch weiter verwertet werden können, von einem Organ zum anderen transportiert. Dies alles zeigt die Wichtigkeit der *Transportfunktion* des Blutes. Zu dieser Funktion gehört auch die humorale Regulation der Organtätigkeit. Das Blut bringt die in den innersekretorischen Drüsen gebildeten Wirkstoffe zu den Organen, in denen sie angreifen sollen. Eine Ausnahme macht anscheinend die Hypophyse, die ihre Hormone zum Teil in den Liquor abgibt; da aber der Liquor auch vom Blute abgesondert wird, ist diese Ausnahme keine prinzipielle, es ist lediglich die humorale Ausbreitung dieser Wirkstoffe räumlich begrenzt. Das Blut tritt also als Überträger und Vermittler von Reizen gleichberechtigt neben das Nervensystem.

Aufnahme und Abgabe von Stoffen mit saurem, neutralem oder basischem Charakter müßten die Reaktion des Blutes fortlaufend verändern, wenn nicht das Blut durch seinen hohen Eiweißgehalt und einige anorganische Salze eine außerordentlich *große Pufferwirkung* hätte, die seine aktuelle Reaktion nur innerhalb sehr geringer Grenzen schwanken läßt. Die weitgehende Konstanz der Blutreaktion ist die Grundlage für die stete Funktionsbereitschaft aller Organe die geringen Schwankungen der Reaktion, die die Pufferung noch zuläßt, sind aber unbedingt notwendig zur Steuerung zahlreicher lebenswichtiger Funktionen, die in Abhängigkeit von der Reaktion des die Organe durchströmenden Blutes gesteigert oder gedrosselt werden. Die Regulation der Blutreaktion und damit auch der Reaktion der Organe vollzieht sich in engstem Zusammenwirken mit der Atmung.

Das Blut besteht aus Formelementen, den roten und weißen Blutkörperchen und den Blutplättchen und aus einer Flüssigkeit, dem Blutplasma, in dem die Formelemente suspendiert sind. Der Anteil des Plasmas am Gesamtblut macht etwa 56%, der der Formelemente also etwa 44% aus.

Das arterielle Blut hat eine hellrote, das venöse eine dunkelblaurote Farbe. Die Farbe des Blutes ist nur im auffallenden Lichte sichtbar, durchfallendes Licht wird schon von sehr dünnen Blutschichten nicht mehr durchgelassen, das Blut ist also *deckfarben*. Der rote Farbstoff ist das Hämoglobin, das in den roten Blutkörperchen enthalten ist. Zerstört man die roten Blutkörperchen, so wird das Blut durchsichtig oder *lackfarben*, weil sich der Farbstoff nunmehr im Plasma löst: Hämolyse (s. S. 123 u. 404).

Die *Blutmenge* beträgt etwa $^1/_{13}$—$^1/_{14}$ des Körpergewichtes. Bei einem Menschen von 70 kg Gewicht also etwa 5 Liter. Das *spezifische Gewicht* des Blutes liegt zwischen 1,050 und 1,060. Seine *Reaktion* ist ganz schwach alkalisch, der ph-Wert liegt im Mittel bei 7,36; das arterielle Blut ist gewöhnlich um etwa 0,02 ph-Einheiten alkalischer als das venöse. Bei vorwiegend pflanzlicher Nahrung beobachtet man eine geringe Alkalisierung des Blutes (ph etwa 7,42), bei überwiegender Fleischnahrung eine geringe Säuerung (ph etwa 7,33). Der *osmotische Druck* ist ungefähr gleich 7 Atm., entsprechend einer Gefrierpunktserniedrigung von 0,56°. Die Gefrierpunktserniedrigung ist nicht absolut konstant. So werden einige Stunden nach der Nahrungsaufnahme, etwa auf der Höhe der Resorption, deutlich erniedrigte Gefrierpunkte beobachtet. Auch das Blut verschiedener Gefäßbezirke zeigt Unterschiede. Das Blut der Lebervene hat nach Versuchen am Hund stets eine höhere osmotische Konzentration, also einen tieferen Gefrierpunkt als das Blut des übrigen Körpers, ein Hinweis auf die besonders rege Stoffwechseltätigkeit in diesem Organ. Der osmotische Druck beruht fast ausschließlich auf den krystalloid gelösten Stoffen des Blutplasmas (s. Tabelle 71), die osmotische Konzentration der Bluteiweißkörper ist sehr gering; der kolloidosmotische Druck des Blutes beträgt nur etwa 25—30 mm Hg oder $^1/_{25}$—$^1/_{30}$ Atm.

Tabelle 71.
Zusammensetzung von Gesamtblut, Erythrocyten und Blutflüssigkeit.

	In 1000 Gewichtsteilen								
	Gesamtblut			Erythrocyten			Blutflüssigkeit		
	Mensch	Rind	Hund	Mensch	Rind	Hund	Mensch	Rind	Hund
Wasser	800	800	800	658	590	630	910	910	910
Feste Stoffe	200	200	200	342	410	370	90	90	90
Hämoglobin	160	110	130	310	316	327	—	—	—
Eiweiß	50	70	40		64	10	75	70	60
Zucker	0,9	0,7	1,1	0,6	—	—	0,8	1,0	1,3
Cholesterin	1,8	1,9	1,3	1,7	3,4	2,2	2,0	1,2	1,8
Lecithin		2,3	2,0	4,2	3,7	2,6	2,0	1,7	1,8
Natrium	2,9	3,6	3,7	0,4	2,2	2,8	3,3	4,3	4,3
Kalium	1,92	0,4	0,2	3,8	0,7	0,3	0,18	0,3	0,3
Calcium	0,07	0,07	0,06	0,02	—	—	0,10	0,15	0,11
Magnesium	0,04	0,05	0,04	0,04	0,01	0,1	0,02	0,03	0,05
Chlor	2,75	3,1	2,9	1,9	1,8	1,4	3,4	3,8	3,7
Bicarbonat				2,1	0,7	1,6	1,6		
Sulfat							2,2	2,1	
Phosphat	0,4	0,2	0,6		0,4	1,2	1,0	1,4	1,0

Funktionell bilden die Formelemente des Blutes und die Blutflüssigkeit eine untrennbare Einheit, da nur durch ihr Zusammenwirken das Blut alle seine Funktionen erfüllen kann. Jedoch ist es notwendig, zunächst die einzelnen Teile des Blutes gesondert zu besprechen. In der Zusammensetzung der Formelemente und der Blutflüssigkeit bestehen erhebliche Unterschiede. Die Tabelle 71 gibt den Gehalt der Erythrocyten und der Blutflüssigkeit an einigen Stoffen in abgerundeten Zahlen für einige Tierarten und den Menschen wieder. Besonders bemerkenswerte Unterschiede weist die Verteilung von Kalium- und Natriumionen im menschlichen Blute (auch im Blute einiger Tierarten) auf: die Erythrocyten enthalten wenig Na und viel K, in der Blutflüssigkeit dagegen überwiegt das Na über das K.

b) Die Blutgerinnung.

Läßt man Blut aus einem Gefäß ausströmen, so erstarrt es nach einiger Zeit zu einer gelatinösen Masse. Man bezeichnet diesen Vorgang als Blutgerinnung. Die normale *Gerinnungszeit* beträgt etwa 5 bis 7 Minuten. Fängt man aber Blut in einem Gefäß mit völlig glatter Oberfläche, etwa einem paraffinierten Glasgefäß auf, schützt es vor Wasserverlust und vor Erschütterungen, so tritt die Gerinnung erst nach etwa einer halben Stunde auf. Auch erniedrigte Temperatur verzögert die Gerinnung.

Abb. 75. Grobbalkiges Fibringerüst nach Entfernung der locker eingeschlossenen corpusculären Elemente. (Nach Wolpers und Ruska.)

Die Gerinnung kann auch unter bestimmten Voraussetzungen (Schädigung der Gefäßwandung, Verlangsamung des Blutstromes) im Blutgefäß selber eintreten. Dann spricht man von einer *Thrombose* und nennt den sich bildenden Blutpfropf einen *Thrombus*. Die Gerinnung beruht darauf, daß sich einer der Eiweißkörper des Blutplasmas, das *Fibrinogen*, in das unlösliche *Fibrin* umwandelt, das sich in Form eines feinen Maschenwerkes ausscheidet (Abb. 75 und 76). In den Maschen des Netzes liegen die roten Blutkörperchen. Hat man das ausströmende Blut in einem Glaszylinder aufgefangen, so kann man beobachten, daß der entstandene *Blutkuchen* nach längerer Zeit anfängt sich von der Wand abzulösen und zusammenzuziehen. Er preßt dabei eine Flüssigkeit, das *Blutserum*, ab. Die Blutgerinnung ist ein lebenswichtiger Vorgang, da auf ihr der Verschluß von Wunden und damit die physiologische Blutstillung beruht. Sie ist zugleich die auffälligste und bekannteste Eigenschaft des Blutes; ihre Erklärung ist bereits seit fast einem Jahrhundert ein viel bearbeitetes, aber auch heute noch nicht völlig gelöstes Problem.

Nach der klassischen Theorie der Gerinnung, die auf Untersuchungen von Alexander Schmidt und O. Hammarsten aufgebaut ist und durch

MORAWITZ; SPIRO; FULD; HOWELL sowie WOEHLISCH ausgebaut und ergänzt wurde, erfolgt die Gerinnung in zwei Stufen. Zunächst wird aus einer *Prothrombin* oder *Thrombogen* genannten Vorstufe ein neuer Stoff, das *Thrombin*, gebildet. Durch seine Einwirkung auf das lösliche Fibrinogen entsteht dann das unlösliche Fibrin, das in feinen Krystallnadeln auszufallen beginnt, die sich schließlich zu einem dichten Fasernetz vereinigen. Die erste Veränderung, die das Fibrinogen dabei erfährt ist nach APITZ die Bildung des *Profibrins*. Das Profibrin fällt zunächst nicht aus, kann aber auch nicht in Fibrinogen zurückverwandelt werden. Es ist von diesem durch seine leichtere Ausfällbarkeit mit konzentrierteren oder verdünnteren Kochsalzlösungen unterschieden. Nur zur Bildung des Profibrins ist das Thrombin notwendig; der Übergang in die unlösliche Stufe, ins Fibrin, ist ein spontan erfolgender Vorgang. Die Entstehung des Thrombins, das erste Stadium der Gerinnung, erfolgt mit der erforderlichen Geschwindigkeit nur in Gegenwart von Calciumionen sowie eines weiteren als *Thrombokinase* bezeichneten Faktors. Die Thrombokinase ist offenbar in allen Gewebszellen enthalten und wird bei Zellschädigungen freigesetzt, in besonders großer Menge findet sie sich in den Thrombocyten. Auch die Thrombocyten zerfallen leicht, wenn sie mit einer rauhen Oberfläche in Berührung kommen oder wenn von dem Glas, in dem man das Blut aufgefangen hat, ein wenig Alkali abgegeben wird.

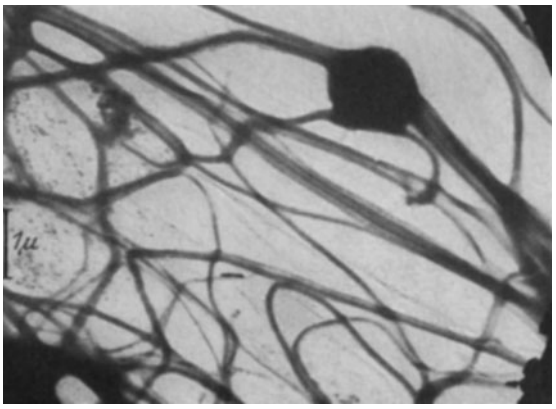
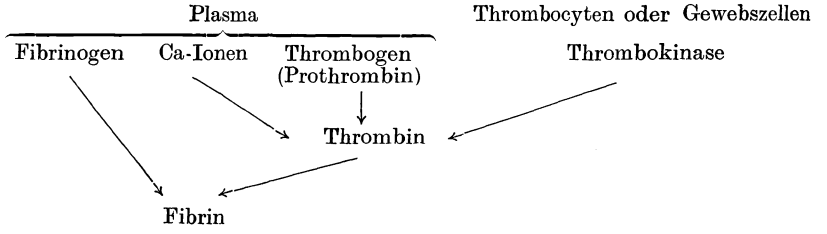


Abb. 76. Feinfaseriges Fibringerüst aus gebündelten Micellen. Einzelne der Micellen lagern sich an ein Blutplättchen an. (Nach WOLPERS und RUSKA.)

Die Verknüpfung der zur Blutgerinnung führenden Vorgänge miteinander läßt sich schematisch etwa folgendermaßen darstellen:



Außer dieser Erklärung der Gerinnung sind noch eine Reihe weiterer im Kern mit ihr übereinstimmender gegeben worden, es sind aber auch ganz andere Vorgänge angenommen worden. Die experimentellen Grundlagen der anderen Deutungen sind aber wenig überzeugend.

Das oben wiedergegebene Schema stützt sich auf folgende experimentelle Befunde:

1. Die Gerinnung kann durch eine Reihe von Eingriffen aufgehoben werden, so besonders durch Zusatz von Oxalat-, Fluorid- oder Citrationen

zum Blute. Man führt die Hemmung der Gerinnung zurück auf die Fällung oder Entionisierung der Ca-Ionen des Plasmas durch die zugesetzten Ionen.

Als *gerinnungshemmende Stoffe* sind die verschiedenen kalkfällenden Ionen und das Heparin (s. S. 384) schon erwähnt worden. Die Gerinnung wird außerdem noch verzögert durch intravenöse Injektion von Peptonen und durch das in der Speicheldrüse des Blutegels vorkommende *Hirudin*.

2. Aus dem Oxalatplasma läßt sich das Fibrinogen durch Ausfällung mit Kochsalz abscheiden und durch verdünnte Kochsalzlösung bei schwach alkalischer Reaktion wieder auflösen.

3. Versetzt man Fibrinogenlösungen mit Ca-Salzlösungen und mit Gewebsextrakten (als Quelle der Thrombokinase), so tritt keine Gerinnung auf, weil Prothrombin fehlt und kein Thrombin gebildet werden kann.

4. Auch das Prothrombin kann dem Plasma entzogen werden. Versetzt man seine Lösungen mit Fibrinogenlösung und mit Ca-Lösungen, so bleibt die Gerinnung wiederum aus, weil durch das Fehlen der Thrombokinase kein Thrombin entstehen kann.

5. Versetzt man dagegen Fibrinogenlösungen mit Serum, so tritt Gerinnung ein, weil das Serum von der vorhergegangenen Gerinnung her fertiges Thrombin enthält.

Aus diesen Versuchen wird die Bedeutung der einzelnen Faktoren für die Blutgerinnung klar, sie zeigen auch ihr Zusammenwirken, über die Deutung der verschiedenen Phasen und die in ihnen ablaufenden Reaktionen besteht dagegen noch keine Klarheit.

Das *Fibrinogen* wird anscheinend in der Leber gebildet; denn nach Entfernung der Leber sinkt beim Versuchstier der Fibrinogengehalt des Blutes in wenigen Stunden stark ab. Normalerweise muß demnach im Körper dauernd ein Verbrauch von Fibrinogen und sein Ersatz aus der Leber stattfinden. Das Fibrinogen ist der einzige Eiweißkörper, der durch Thrombin zur Gerinnung gebracht werden kann. Welche Veränderungen des Moleküls mit seinem Übergang in Fibrin verbunden sind, ist noch nicht bekannt. Allem Anschein nach handelt es sich aber nicht, wie man lange angenommen hat, um eine hydrolytische Spaltung des Fibrinogens.

Das *Prothrombin (Thrombogen)* scheint ein hochmolekulares Polypeptid zu sein, das wahrscheinlich aus den Thrombocyten stammt. Auf die Bedeutung des Vitamins K für die Prothrombinbildung wurde schon S. 193 hingewiesen. Wenn auch die Umwandlung des Prothrombins zum Thrombin sich gewöhnlich in Gegenwart von Ca-Ionen vollzieht, so ist das Thrombin doch keine Ca-Verbindung. Vielmehr bringt völlig Ca-freies Thrombin völlig Ca-freies Fibrinogen zur Gerinnung. Die Ca-Ionen wirken nur bei der Bildung des Thrombins mit, nicht aber bei der zweiten Phase der Gerinnung, der Umwandlung des Fibrinogens ins Fibrin. Da sich aus Prothrombin auch in Abwesenheit von Ca-Ionen — allerdings nur sehr langsam — Thrombin bilden kann, liegt es nahe, die Rolle der Ca-Ionen als eine katalytische aufzufassen. Im strömenden Blute genügt zu dieser Umwandlung die Gegenwart von Ca-Ionen allein noch nicht. Der noch fehlende Faktor, die *Thrombokinase*, wird von verletzten Gewebszellen und von zerfallenden Thrombocyten geliefert. Ihre Wirkung ist noch nicht geklärt.

Morawitz faßt die Thrombokinase als ein Ferment auf, das unter Mitwirkung von Ca-Ionen Prothrombin in Thrombin umwandelt. Nach A. Fischer ist dagegen das Thrombin eine Verbindung aus Prothrombin und aus Thrombokinase. Das Prothrombin ist ein Eiweißkörper, die Thrombokinase die Wirkungsgruppe des Thrombins, die sich mit ihm in ähnlicher

Weise vereinigt wie eine prosthetische Gruppe mit einem Protein zu einem Proteid zusammentritt. Ein derartiger Mechanismus der Thrombinentstehung würde sich auch gut mit der wahrscheinlichen Annahme vereinbaren lassen, daß das Thrombin ein Ferment ist; denn nach FISCHER lassen sich aus aktivem Thrombin wieder Prothrombin und Thrombokinase gewinnen, die beide für sich keine Gerinnungswirkung haben, aber wenn man sie vereinigt, erneut aktives Thrombin bilden können.

EAGLE hat gezeigt, daß krystallisiertes Trypsin Prothrombin ebenso zu Thrombin aktivieren kann wie Thrombokinase in Gegenwart von Ca-Ionen. Bei der Trypsinaktivierung des Prothrombins sind die Ca-Ionen entbehrlich. Durch Injektion von Trypsin kann man sogar eine Gerinnung des strömenden Blutes erzielen. Durch die weitere Feststellung, daß ein anderes eiweißspaltendes Ferment, das Papain (s. S. 272), Fibrinogenlösungen zur Gerinnung bringt, erhält die Theorie von der Fermentnatur des Thrombins eine neue Stütze.

Manche Beobachtungen schienen dafür zu sprechen, daß die Thrombokinase mit Kephalin identisch ist. Das scheint aber nach FISCHER nicht der Fall zu sein, da Kephalinpräparate mit zunehmender Reinigung ihre Thrombokinasewirkung mehr und mehr verlieren, so daß die analytisch reinsten Präparate die geringste Wirkung haben. Bei der gewöhnlichen Art der Darstellung haftet also dem Kephalin die Thrombokinase nur als Verunreinigung an, und ihre chemische Natur ist noch nicht erkannt.

Die einleitende Reaktion bei der Blutgerinnung scheint eine Agglutination der Thrombocyten zu sein. Jedoch beruht diese Agglutination auf einer Verklebung der Blutplättchen durch das primär entstehende Profibrin. Zur Ausbildung des fertigen Thrombins ist die Bereitstellung gewisser Mengen von Prothrombin und Thrombokinase notwendig. Diese werden durch den Zerfall von Thrombocyten in Freiheit gesetzt. Als Beweis dafür kann gelten, daß bei allen Eingriffen, die die Blutgerinnung aufheben, der Zerfall der Blutplättchen verhindert wird. Die Reste der zerfallenen Blutplättchen dienen den sich abscheidenden Fibrinfäden als Haftstellen (s. Abb. 76).

Bei mancherlei krankhaften Zuständen ist die Gerinnungszeit des Blutes verändert, und zwar sowohl verlängert wie verkürzt. Am auffälligsten ist die außerordentliche Verlängerung, die bis zu völliger Ungerinnbarkeit gehen kann, bei einer eigenartigen Erbkrankheit, der *Bluterkrankheit* oder *Hämophilie*. Die Hämophilie hat einen geschlechtsgebundenen recessiven Erbgang, es erkranken nur Männer, die Übertragung der Anlage erfolgt aber durch die Frauen. Bei der Hämophilie ist die Thrombinbildung verzögert, und zwar betrifft die Störung anscheinend die Thrombocyten, die an sich in ganz normaler Menge im hämophilen Blute vorhanden sind. Setzt man aber eine Thrombocytenemulsion aus hämophilem Blute zu hämophilem Blut hinzu, so wird seine Gerinnung viel weniger beschleunigt als durch den Zusatz normaler Thrombocyten.

c) Blutplasma und Blutserum.

Bei der Gerinnung entsteht aus dem Blutplasma das Blutserum. Beide Flüssigkeiten unterscheiden sich dadurch, daß das Plasma kein Thrombin aber Fibrinogen enthält, das Serum dagegen thrombinhaltig und fibrinogenfrei ist. Sonst scheint die Zusammensetzung des Serums nicht wesentlich von der des Plasmas verschieden zu sein, so daß alle weiteren Angaben dieses Abschnittes für Plasma und Serum in gleicher Weise gelten.

1. Allgemeine Eigenschaften und anorganische Bestandteile.

Plasma und Serum sind leicht gelb gefärbte, viscöse Flüssigkeiten. Ihr Hauptbestandteil ist mit rd. 90% das *Wasser*. Das *spezifische Gewicht* liegt zwischen 1,027 und 1,032, ist also deutlich niedriger als das des Gesamtblutes. Der *osmotische Druck* der Blutflüssigkeit entspricht aber demjenigen des Blutes ($\Delta = 0{,}56°$). Über die Zusammensetzung des Serums unterrichtet die Tabelle 71 (s. S. 391). Der *Bicarbonatgehalt*

unterliegt ziemlich großen Schwankungen, die von der Menge der jeweils vorhandenen Kohlensäure abhängen. Das Phosphat ist zu etwa $^2/_3$ als Lipoid-P vorhanden, der Gehalt an anorganischem *Phosphat* beträgt nur etwa 3,7 mg-%. Daneben enthält das Serum noch etwa 0,6% P in Esterbindung also als Hexosephosphorsäureester bzw. Adenylsäure. *Natrium-* und *Chlorionen* liegen fast ausschließlich als Kochsalz vor. Der überschüssige Rest des Natriums ist vorwiegend als Bicarbonat gebunden. Ein Teil des Natriums und auch des *Kaliums* findet sich aber auch in Bindung an Eiweißkörper. Er bildet die eigentliche *Alkalireserve* des Blutes (s. S. 410). Von dem *Calcium*-Gehalt des Serums ist etwa ein Drittel ionisiert, ein weiteres Drittel als nichtionisiertes Calciumbicarbonat [$Ca(HCO_3)_2$] vorhanden und das letzte Drittel scheint ebenso wie ein Teil des *Magnesiums* an Eiweißkörper gebunden zu sein. Außer den in der Tabelle aufgeführten Ionen kommen noch eine ganze Reihe anderer wie z. B. Br, J, Cu, Fe, Zn, Al und Mg im Serum und im Plasma in sehr geringen Mengen vor. Ferner finden sich Spuren von Ammoniak; beim Stehen des Blutes nimmt das Ammoniak aber um ein Vielfaches zu (PARNAS), wahrscheinlich durch Abspaltung aus Adenosin, Muskel- und Hefe-Adenylsäure und aus Adenosintriphosphorsäure (CONWAY).

2. Organische Bestandteile.

α) Eiweißkörper.

Der Eiweißgehalt von Plasma und Serum des Menschen und der meisten Tiere liegt zwischen 6,5 und 8,5%. Als Hauptgruppen finden sich *Globuline* und *Albumine*, daneben in ziemlich geringer Menge ein *Nucleoproteid*. Das Plasma enthält außerdem das in die Gruppe der Globuline gehörende *Fibrinogen*. Durch fraktionierte Neutralsalzfällung lassen sich die Albumin- und Globulinfraktion noch weiter unterteilen, doch ist keineswegs sicher, daß man dabei von vornherein im Plasma oder im Serum vorgebildete Proteine erhält, wahrscheinlicher ist, daß die einzelnen Gruppen ineinander übergehen oder daß sie überhaupt erst während der Aussalzung entstehen. (Vgl. z. B. die S. 77 besprochene SØRENSENsche Vorstellung von den Eiweißkörpern als „reversibel dissoziabelen Komponentensystemen".)

Das *Fibrinogen* (s. auch S. 392) ist der bei der geringsten Salzkonzentration ausfallende Eiweißkörper des Plasmas. Er koaguliert bereits bei ziemlich niederer Temperatur. Seine Menge beträgt für das menschliche Blut etwa 0,1—0,4%, unterliegt aber bei pathologischen Zuständen größeren Schwankungen.

Die *Globuline* lassen sich durch Ammonsulfatfällung im wesentlichen in zwei Fraktionen aufteilen, von denen sich die eine, das *Euglobulin*, durch etwa 28—36%ige Sättigung mit Ammonsulfat, die andere, das *Pseudoglobulin*, durch 33—46%ige Sättigung ausfällen läßt. Durch feinere Fraktionierung lassen sich ein Pseudoglobulin I und II voneinander abtrennen. Die Sättigungsgrenzen für die Fällung der einzelnen Fraktionen überschneiden sich aber. Die Globuline sind in reinem Wasser unlöslich, lösen sich aber in verdünnten Salzlösungen. Sie haben einen ziemlich niedrigen Schwefelgehalt (s. Tabelle 6, S. 81). An die Globulinfraktion sind die verschiedenen Abwehrreaktionen des Blutes (s. S. 399f.) gebunden. Durch die Bildung der Antikörper wird sie gewöhnlich stark vermehrt, die Vermehrung betrifft in erster Linie die Euglobuline. Der Globulingehalt beträgt normalerweise etwa 2,8%.

Die *Albumine* überwiegen im menschlichen Blute gewöhnlich über die Globuline, das Serum enthält etwa 4% Albumin: das Albumin-Globulinverhältnis ist also 2,9 : 2,0. Die Albumine sind in Wasser löslich,

sie haben einen höheren Schwefelgehalt als die Globuline und werden erst durch Sättigung mit Ammonsulfat ausgefällt. Die Albuminfraktion des Blutes ist nicht einheitlich. Durch Fraktionierung mit Ammonsulfat unter Veränderung der ph-Werte lassen sich vier Albuminarten voneinander trennen. Von diesen ist die eine leicht in krystallisierter Form zu gewinnen, sie ist frei von Kohlehydraten und Lipoiden. Die zweite Fraktion ist reich an Kohlehydrat; die dritte Fraktion enthält an das Eiweiß gebunden größere Mengen von Lipoiden und zwar sowohl Phosphatide wie Cholesterin. In der vierten Fraktion konnten nebeneinander Kohlehydrate und Lipoide nachgewiesen werden (MACHEBOEUF; HEWITT; KLECZKOWSKI).

β) Der Reststickstoff.

Wenn man das Eiweiß völlig aus dem Serum ausfällt, so enthält das eiweißfreie Filtrat immer noch eine gewisse Menge von Stickstoff in organischer Bindung, die man als die Fraktion des Reststickstoffs bezeichnet. Die wichtigsten Bestandteile der Reststickstofffraktion und ihre Konzentration zeigt die Tabelle 72. Der Gesamt-Rest-N sowie seine einzelnen Fraktionen können unter krankhaften Veränderungen erhebliche Steigerungen erfahren. Das gilt in erster Linie für Erkrankungen der Niere, bei denen besonders der Harnstoffgehalt des Serums auf sehr hohe Werte steigen kann. Auch Harnsäure, Kreatin und Kreatinin sind gewöhnlich vermehrt. Man bezeichnet diesen Zustand als *Urämie*.

Tabelle 72. Rest-N-Fraktionen des menschlichen Serums.

Substanz	Konzentration in mg pro 100 ccm
Gesamt Rest-N	20—35
Harnstoff-N	10—15
Aminosäure-N	5—10
Kreatin + Kreatinin-N	1,2—1,5
Harnsäure-N	0,6—1,2

Analog der Fraktion des Reststickstoffs ist auch eine solche des *Restkohlenstoffs* beschrieben. Sie gibt den Kohlenstoffgehalt an, der sich im Serum nach Enteiweißung noch findet. Er beträgt etwa 0,180% und enthält z. B. die Kohlehydrate, aber auch den Kohlenstoff der verschiedenen Rest-N-Fraktionen. Er ist daher bei Hyperglykämien und bei Steigerungen des Rest-N ebenfalls sehr stark vermehrt.

γ) Fette, Lipoide und Farbstoffe.

Der Gehalt des Blutes an Fetten und Lipoiden (von denen nur Cholesterin und Lecithin berücksichtigt werden sollen), wechselt bereits unter normalen Verhältnissen sehr stark. Nach fettreicher Nahrung steigt er gelegentlich so stark an, daß das Serum eine milchige Trübung annimmt: *alimentäre Lipämie*. Die Trübung besteht aus feinsten Fetttröpfchen. Die Hauptmenge der Fettsäuren sind ungesättigte Säuren. Das Cholesterin ist zu 60% in Esterform im Blute enthalten. Durch Verfütterung von Cholesterin steigt seine Konzentration erheblich an, aber auch die anderen Lipoidfraktionen sind dabei erhöht. Es bestehen also sehr deutliche Wechselbeziehungen und Abhängigkeiten zwischen ihnen, die sich auch darin zeigen, daß bei Verfütterung lipoidarmer Fette mit den übrigen Fraktionen auch das Cholesterin ansteigt (s. auch S. 321). Vielleicht wirken sich die in dem Schema auf S. 352 angedeuteten Zusammenhänge und Übergänge auch biologisch

Tabelle 73. Fette und Lipoide des menschlichen Serums.

Substanz	Konzentration in g pro 100 ccm	
	Schwankungen	Durchschnitt
Gesamt-Fettsäuren	0,25—0,47	0,38
Neutralfett . . .	0,08—0,5	0,11
Lecithin	0,17—0,26	0,2
Cholesterin. . . .	0,20—0,22	0,21

so aus, daß es zu Verschiebungen zwischen den verschiedenen Lipoidfraktionen kommt.

An *Farbstoffen* enthält das Blut ziemlich regelmäßig eine Reihe von Carotinen und Xanthophyllen, die alle aus der aufgenommenen Nahrung stammen und deren Konzentration deshalb auch von dem Carotingehalt der Nahrung abhängt. Ein Produkt des Organismus ist dagegen das *Bilirubin*, das im menschlichen Serum zu etwa 0,5 mg-% gefunden wird. Diese geringen Mengen lassen sich nur durch Kupplung mit Diazobenzolsulfosäure nach HIJMANS VAN DEN BERGH nachweisen (s. S. 103).

δ) Der Blutzucker.

Im Blute aller Tiere findet sich in wechselnder, aber für jede Tierart ziemlich charakteristischer und konstanter Konzentration Kohlehydrat. Für die Bestimmung der Kohlehydrate gibt es, wie schon früher erwähnt, keine ganz spezifischen Methoden sondern gewöhnlich wird die Reduktion eines Oxydationsmittels gemessen und aus ihr auf den Zuckergehalt geschlossen. Da alle Oxydationsmittel außer den Kohlehydraten auch in bestimmtem Umfange andere im Blut enthaltene reduzierenden Substanzen (Harnsäure, Kreatinin, vor allem aber Glutathion, Glucuronsäure und Adenylsäure bzw. Adenylpyrophosphorsäure) oxydieren, enthalten alle mit einer Reduktionsmethode gefundenen Blutzuckerwerte einen gewissen Fehler, den man als die *Restreduktion* bezeichnet. Da man durch Vergärung mit Hefe aber in exakter Weise den wirklich vorhandenen Zucker bestimmen kann, ist auch die Restreduktion als Differenz von Reduktions- und Gärwert zu ermitteln. Bei der gewöhnlich angewandten Reduktionsmethode nach HAGEDORN und JENSEN entspricht die normale Gesamtreduktion des Blutes (gewöhnlich als „Blutzucker" bezeichnet) im nüchternen Zustand einem Glucosewert von 0,07—0,110%, meist beträgt sie etwa 0,09%. Die Restreduktion macht etwa 0,01—0,02% aus, so daß also 0,06—0,09% wahres Kohlehydrat vorhanden ist. Der eigentliche „Blutzucker" ist der gewöhnliche Traubenzucker. Neben ihm enthält das Serum auch eine geringe Menge von *Glykogen* (0,02%), sehr kleine Mengen von Hexosediphosphorsäure und vielleicht auch noch andere reduzierende Zwischenprodukte des Kohlehydratstoffwechsels. Außer freiem Kohlehydrat kommt im Blute auch *gebundener Zucker* vor, der aber aus den Eiweißkörpern stammt (s. S. 76) und daher mit dem Kohlehydratstoffwechsel unmittelbar nichts zu tun hat.

Die Höhe des Blutzuckers unterliegt gewissen Schwankungen, Nahrungsaufnahme steigert ihn (alimentäre Hyperglykämie), blutzuckersteigernd wirkt die Injektion von Adrenalin (s. S. 203), ebenso auch die von Hypophysenvorderlappenpräparaten (s. S. 236) und die Zufuhr von Thyroxin. Blutzuckersteigernd wirkt ferner körperliche Arbeit, und zwar beim Trainierten wesentlich weniger als beim Untrainierten. Bei sehr schwerer Arbeit folgt der anfänglichen Steigerung ein Absinken der Blutzuckerwerte. Blutzuckersenkungen (Hypoglykämien) sind im allgemeinen wesentlich seltener als Hyperglykämien. Selbst im Hunger sinkt der Blutzucker gewöhnlich nicht unter den normalen Wert. Ausgesprochene Blutzuckersenkungen treten eigentlich nur ein nach Injektion von Insulin und von Parathormon (s. S. 207; 213). Über die hormonale Regulation des Blutzuckerspiegels siehe S. 235 u. 335.

Als Zwischenprodukt des Kohlehydratstoffwechsels enthält das Blut stets gewisse Mengen von *Milchsäure*. Ihr normaler Gehalt im menschlichen Blut liegt zwischen 8 und 15 mg pro 100 ccm. Zu Steigerungen des Milchsäurespiegels kommt es besonders durch schwere körperliche

Arbeit, weil unter diesen Bedingungen in der Muskulatur ein erhöhter anaerober Zerfall von Kohlehydraten stattfindet und die Atmung nicht den zur Verbrennung der Spaltstücke nötigen Sauerstoff bereit stellen kann. Beim gut Trainierten ist der Anstieg aber wesentlich geringer als beim Untrainierten, bei dem beträchtliche Steigerungen auftreten können. Über die Vermehrung der Blutmilchsäure nach Injektion von Adrenalin, die ebenfalls auf einem Kohlehydratabbau in der Muskulatur beruht, ist schon früher berichtet worden (s. S. 203). Auch bei krankhaften Veränderungen besonders der Leber, die als das Hauptorgan der Rückverwandlung von Milchsäure in Kohlehydrat zu gelten hat, ist der Milchsäuregehalt des Blutes entweder vermehrt oder eine durch Arbeit bedingte Steigerung kehrt viel langsamer zur Norm zurück als beim Gesunden.

3. Fermente und Abwehrreaktionen.

Trotzdem normales Serum keine *proteolytische Wirkung* zeigt, enthält es doch eiweißspaltende Fermente, da nach mannigfachen Eingriffen, so schon nach Verdünnen mit destilliertem Wasser ein Abbau von Proteinen eintritt. Man nimmt an, daß die Proteasen normalerweise an die Serumkolloide adsorbiert sind und deshalb nicht wirken. Serum enthält auch *Peptidasen*; ihre Wirkung wechselt von Tierart zu Tierart. Außer den eiweißspaltenden Fermenten finden sich im Serum *Amylase*, (wahrscheinlich) *Maltase* sowie *Lipase*. Alle diese Fermente stammen wohl zum Teil aus den zelligen Elementen des Blutes, so besonders den Leukocyten, zum Teil werden sie aber auch von den verschiedenen Organen, die Serumamylase, z. B. vom Pankreas ins Blut abgegeben. Bei Erkrankungen des Pankreas, bei denen die Sekretabgabe vermindert oder ganz behindert ist, steigt der Amylasegehalt des Serums ziemlich rasch auf hohe Werte an. Der Lipasegehalt scheint in Abhängigkeit vom Fettgehalt des Serums zu schwanken.

Außer diesen immer im Serum vorkommenden Fermenten findet man gelegentlich auch noch andere, und zwar dann, wenn körperfremde Stoffe unter Umgehung des Verdauungskanals, parenteral, in den Organismus hineingelangen. So gewinnt das Serum eine ziemlich unspezifisch gegen alle möglichen Eiweiße und ihre Spaltprodukte gerichtete proteolytische bzw. peptidatische Wirkung, wenn man irgendeinen körperfremden Eiweißstoff in die Blutbahn oder auch in die Bauchhöhle injiziert. Auch das Auftreten von rohrzucker- und milchzuckerspaltenden Fermenten ist nach der parenteralen Zufuhr dieser Kohlehydrate gelegentlich beobachtet worden.

Diese Erscheinungen gehören zu den *Abwehrreaktionen* (s. S. 79) des Organismus bzw. des Blutes. Viele Stoffe von spezifischer Konstitution oder Wirkung, die unverändert in das Blut kommen, lösen die Bildung von spezifisch gegen sie gerichteten Abwehrreaktionen aus. Gegen pflanzliche und tierische Gifte (Toxine) bilden sich *Antitoxine*, die diese Gifte binden und damit unschädlich machen. Gegen Bakterien bilden sich *Agglutinine* oder *Lysine*, die die Bakterien zusammenballen oder auflösen.

Von großer praktischer Bedeutung sind die Erscheinungen und Veränderungen, die sich ausbilden, wenn man das Blut eines Tieres dem Angehörigen einer anderen Tierart injiziert: die artfremden Blutkörperchen werden allmählich durch sog. *Hämolysine* aufgelöst, und die Eiweißkörper des fremden Serums durch gegen sie gerichtete spezifische Abwehrfermente abgebaut. Das Blut eines mit dem Blute einer fremden Tierart „sensibilisierten" Tieres kann die spezifischen Hämolysine und Abwehrfermente noch sehr lange enthalten, so daß der Abbau der Serumeiweißkörper bzw. die Hämolyse bei einer späteren Injektion des gleichen artfremden

Blutes sofort wieder erfolgt. Ja, die Wirkung zeigt sich nicht nur im Organismus, sondern auch im Reagensglas. Serum eines sensibilisierten Tieres löst auch dort die fremden Blutkörperchen auf und baut das fremde Serumeiweiß ab. Diese Reaktionen sind streng spezifisch, sie richten sich also nur gegen das Blut derjenigen Tierart, mit dem die Sensibilisierung durchgeführt wurde. Die Abwehrstoffe sind also biologische Reagenzien von höchster Spezifität, welche die Aufdeckung von Strukturunterschieden gestatten, die der chemischen Analyse verborgen bleiben müssen. Injiziert man einem mit dem Blut oder dem Serum eines fremden Tieres sensibilisierten Tier nach einiger Zeit erneut das artfremde Serum, so bilden sich in kurzer Zeit aus dem injizierten Eiweiß größere Mengen von Peptonen, die die unter Umständen lebensbedrohenden Erscheinungen des *anaphylaktischen Schocks* auslösen, der sich besonders in erheblicher Temperatursenkung und schweren Kreislaufstörungen äußert.

Die Spezifität von Abwehrreaktionen ist aber noch wesentlich ausgeprägter, als es nach dem bisher Gesagten erscheinen muß. Führt man einem Menschen Blut eines anderen Menschen parenteral zu, so kann eine Hämolyse eintreten. Noch wichtiger ist aber die Beobachtung, daß die injizierten Blutkörperchen im Blute des „Empfängers" zusammengeballt oder agglutiniert werden. Das Blut jedes Menschen enthält sog. *Isoagglutinine*, die gegen die Blutkörperchen eines anderen Menschen gerichtet sind. Eine Agglutination tritt aber nicht immer ein, es kann auch Blut von einem Menschen auf den anderen übertragen werden, ohne daß sie erfolgt. Die Untersuchung sehr vieler verschiedener menschlicher Blutproben hat zu der Erkenntnis geführt, daß das Serum bis zu zwei spezifischen Agglutininen enthalten kann und die Blutkörperchen bis zu zwei verschiedenen agglutininablen Substanzen. Die Agglutination tritt nur ein, wenn bestimmte Agglutinine und bestimmte agglutinable Substanzen zusammentreten. Die agglutinablen Substanzen in den Blutkörperchen bezeichnet man als *A* und *B*, die Agglutinine des Serums als *Anti-A* oder α und als *Anti-B* oder β. Wenn die Blutkörperchen die Substanz A enthalten, enthält das Serum das Agglutinin β und umgekehrt. Enthalten die Blutkörperchen A und B, so ist das Serum frei von Agglutininen und sind die Körperchen frei von A und B, so findet sich im Serum α und β. Da bei einer Blutübertragung immer das Serum des Empfängers in großem Überschuß vorhanden ist, hängt das Eintreten oder Ausbleiben der Agglutination davon ab, ob die Blutkörperchen des Spenders die den Agglutininen des Serums vom Empfänger entsprechenden agglutinablen Substanzen enthalten oder nicht. Die Agglutinationsprobe läßt sich auch außerhalb des Körpers ausführen, indem man einen Tropfen Blut mit einer größeren Menge eines anderen Serums versetzt. Je nach dem Ausfall der Probe läßt sich jedes Blut in eine der vier Blutgruppen 0, A, B und AB einordnen. Die Tabelle 74 zeigt, wann Agglutination auftritt (+) und wann nicht (—). Danach kann also einem Empfänger der Gruppe AB Blut jeder anderen Blutgruppe zugeführt werden *(Universalempfänger)*, während Blut eines Spenders der Gruppe 0 auf einen Empfänger jeder anderen Blutgruppe übertragen werden kann *(Universalspender)*.

Tabelle 74. Blutgruppen.

Serum der Blutgruppe („Empfänger")	Enthält die Agglutinine	Blutkörperchen der Gruppe („Spender")			
		0	A	B	AB
0	α, β	—	+	+	+
A	β	—	—	+	+
B	α	—	+	—	+
AB	0	—	—	—	—

d) Die Lymphe.

Da die Lymphe letzten Endes aus dem Blutplasma stammt, ist es berechtigt, sie an dieser Stelle zu besprechen. Sie wird gebildet, indem aus den Blutcapillaren Flüssigkeit austritt und in den Gewebsspalten sich als *Gewebslymphe* ansammelt. Die Lymphe umgibt alle Zellen und ist sicherlich für den Stoffaustausch der Gewebe sehr wichtig. Aus den Gewebsspalten sammelt sie sich zuerst in kleinen Lymphcapillaren, die zu größeren Lymphgefäßen zusammenfließen und sich schließlich im Ductus thoracicus vereinigen, der die in ihm bewegte *Gefäßlymphe* in die linke V. subclavia abgibt. Der Lymphstrom ist also tatsächlich ein Seitenweg des Blutstromes. Neben den Lymphspalten der Gewebe sind auch die größeren Hohlräume des Körpers mit Lymphe benetzt oder angefüllt: Herzbeutel, Brust- und Bauchhöhle, Subdural- und Subarachnoidalraum, Hirnventrikel, Zentralkanal des Rückenmarks, inneres Ohr und Gelenkhöhlen. Auch diese Tatsache spricht für die Bedeutung der Lymphe.

Die Lymphe hat in ihrer qualitativen Zusammensetzung große Ähnlichkeit mit dem Plasma. Sie enthält z. B. dieselben Eiweißkörper, also auch das Fibrinogen und da sie auch die anderen zur Blutgerinnung notwendigen Faktoren aufweist, gerinnt sie genau so wie Blut oder Plasma. Ihre quantitative Zusammensetzung ist dagegen sowohl in den verschiedenen Teilen des Körpers als auch im gleichen Körpergebiet bei verschiedenen funktionellen Zuständen erheblichen Schwankungen unterworfen. Tabelle 75 gibt einen Vergleich für einige Bestandteile des Serums und der Lymphe des Hundes. Der wesentlichste Unterschied ist also der viel größere Eiweißreichtum des Serums. Aus diesem Grunde beträgt auch der Wassergehalt der Lymphe etwa 95 % und ihr spezifisches Gewicht liegt mit 1,016—1,023 wesentlich niedriger als das des Plasmas.

Tabelle 75. Zusammensetzung von Lymphe und Serum beim Hund nach ARNOLD.

	Feste Bestandteile in %	Cl	Ca	Zucker	Rest-N	Eiweiß-N
		in mg-%				
Serum .	8,3	392	10,4	123	27,2	900
Lymphe	5,2	413	9,2	124	27,0	570

Wie sehr die Zusammensetzung der Lymphe in Abhängigkeit von der Funktion des zugehörigen Körpergebietes schwanken kann, ergibt sich aus den Änderungen der Darmlymphe, d. h. des *Chylus,* nach Aufnahme von Fett, Kohlehydrat oder Eiweiß. Die Zahlen der Tabelle 76 zeigen deutlich die große Bedeutung, die das Lymphgefäßsystem für die Resorption der Fette hat (s. auch S. 321), aber auch geringe Mengen von Kohlehydrat werden durch die Lymphe aufgenommen. In ganz ähnlicher, wenn auch keineswegs so ausgesprochener Weise ändert sich abhängig von den Erfordernissen und der Funktion jedes Organs die Zusammensetzung der in ihm gebildeten Lymphe.

Tabelle 76. Zusammensetzung des Chylus in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme.

Zeit nach der Nahrungsaufnahme in Stunden	Gehalt des Chylus an		
	Eiweiß	Kohlehydrat	Fett
	in % nach Aufnahme dieser Nahrungsstoffe		
0	3,11	0,095	0,22
2	3,49	0,126	0,24
4	3,07	0,161	2,52
6	3,13	0,164	3,86
8	2,76	0,205	2,18

Über die bei der Abgabe der Lymphe aus dem Plasma waltenden Kräfte besteht noch keine völlige Klarheit, trotzdem diese Frage nicht nur für die Bildung der normalen Gewebsflüssigkeit, sondern auch für die Ansammlung von Flüssigkeit im Gewebe bei pathologischen Veränderungen, bei der *Ödembildung*, von größter Bedeutung ist. Die Erklärung

der Lymphbildung ist deshalb besonders schwierig, weil die osmotische Konzentration der Lymphe meist höher ist als die des Serums. Die Lymphe kann daher nicht durch einfache Filtration, Diffusion und Osmose aus dem Blutplasma entstehen. Die Ionenverteilungen zwischen Plasma und Lymphe lassen sich teilweise durch das Bestehen eines DONNAN-Gleichgewichtes erklären (s. S. 160, Tabelle 24), aber das beseitigt nur einen Teil der Schwierigkeiten. Viele Beobachtungen sprechen dafür, daß die Wandungen der Blutcapillaren bei der Lymphbildung eine aktive Rolle spielen.

Die Lymphbildung läßt sich durch Injektion bestimmter Stoffe, sog. *Lymphagoga* erheblich steigern. Die Lymphagoga 1. Ordnung: Organextrakte der verschiedensten Art, Peptone und ähnliche Stoffe wirken auf die Leber und regen eine vermehrte Flüssigkeitsabgabe durch sie an. Da die vermehrt fließende Lymphe auch einen erhöhten Eiweißgehalt hat, scheint ihre Bildung durch eine gesteigerte Tätigkeit der Leberzellen bedingt zu sein. Als Lymphagoga 2. Ordnung bezeichnet man Salze oder Zucker, die bei Injektion in hypertonischer Lösung ebenfalls eine starke Lymphbildung anregen. Hier handelt es sich wahrscheinlich um einen osmotisch zu erklärenden Wasserentzug aus dem Gewebe. Von Bedeutung für die Lymphbildung sind aber auch rein physikalische Faktoren wie der hydrostatische Druck in den Capillaren. Dieser muß, wie schon früher ausgeführt, den kolloidosmotischen Druck der Bluteiweißkörper übertreffen (s. S. 159). Steigert man den Capillardruck, indem man den venösen Abfluß behindert, so wird tatsächlich mehr Wasser ins Gewebe abgegeben.

e) Die Blutzellen.

1. Leukocyten und Thrombocyten.

In jedem Kubikmillimeter Blut sind etwa 5000—6000 weiße Blutzellen und etwa 200000—300000 Blutplättchen enthalten. Die weißen Blutzellen verteilen sich nach Tabelle 77 auf verschiedene Gruppen:

Tabelle 77. Verteilung der weißen Blutkörperchen.

Neutrophile Leukocyten	65—75%
Eosinophile Leukocyten	2—4%
Basophile Leukocyten	0,5%
Monocyten	6—8%
Lymphocyten	20—25%

Die Leukocyten haben anscheinend die wichtige Aufgabe dabei mitzuwirken, daß in den Körper hineingelangte fremdartige Zellen, besonders Protozoen und Bakterien, beseitigt und zerstört werden. Durch ihre amöboide Beweglichkeit können sie die Wandungen der Gefäße durchdringen und als Wanderzellen dorthin ins Gewebe gelangen, wo ihre Tätigkeit notwendig ist. So finden sie sich in jedem Entzündungsherd, der sich um eingedrungene Krankheitskeime bildet. Die Leukocyten enthalten einen außerordentlich wirksamen Fermentapparat, der aus Fermenten für den Abbau aller wichtigen Körperbausteine besteht, sie können deshalb sowohl fremde Zellen, die sie durch Phagocytose in sich aufgenommen haben, als auch das Körpergewebe um den Entzündungsherd herum einschmelzen und „verdauen". Die Leukocytenfermente sind zum Teil durch Glycerin extrahierbar, zum Teil nicht, es sind also Lyo-enzyme und Desmo-enzyme zu unterscheiden (s. S. 245). Sehr charakteristisch für die Leukocyten ist ihr hoher Oxydasegehalt, der sich durch die Indophenolblaureaktion (s. S. 298) nachweisen läßt.

Die Funktion der *Blutplättchen* ist bereits oben S. 395 besprochen worden. Sie sind wahrscheinlich keine echten Zellen sondern entstehen

anscheinend im Knochenmark aus den Megalocariocyten. Sie bestehen aus zwei morphologisch verschiedenen Bestandteilen, einem feinstrukturierten gerüstartigen Cytoplasma *(Hyalomer)*, in das kugelige bis stäbchenförmige Körner *(Granulomer)* ungeordnet eingelagert sind.

2. Die Erythrocyten.

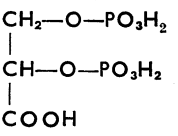
Das Blut enthält beim Menschen im Kubikmillimeter 4,5 (Frau) bis 5 Millionen (Mann) rote Blutkörperchen. Diese sind kernlos und gehen nach einer Reihe von Wochen zugrunde. Ihre Inhaltsstoffe werden frei und können zum Teil vielleicht wieder beim Aufbau neuer Erythrocyten verwandt werden, zum Teil werden sie aber auch weiter abgebaut und ausgeschieden. Wegen des hohen Gehaltes an Trockensubstanz ist ihr spezifisches Gewicht mit 1,090—1,105 viel höher als das des Plasmas, so daß beim Stehen des defibrinierten oder ungerinnbar gemachten Blutes die Blutkörperchen allmählich zu Boden sinken. Die Trennung von Körperchen und Flüssigkeit kann durch Zentrifugieren sehr beschleunigt werden. Wie schon S. 147 ausgeführt, beruht die große Suspensionsstabilität der Erythrocyten wahrscheinlich auf ihrer (negativen) elektrischen Ladung. Wird durch irgendwelche Vorgänge im Blute oder durch veränderte Zusammensetzung des Blutes der Ladungszustand der Erythrocyten verändert, so ändert sich auch ihre *Senkungsgeschwindigkeit.*

Diese bestimmt man als Geschwindigkeit des Absinkens der Blutkörperchen (in mm/h) in einer 200 mm langen capillaren Glasröhre von 2,5 mm Durchmesser, die mit Citratblut gefüllt wird. Bei der Schwangerschaft und bei manchen Infektionskrankheiten ist die Senkungsgeschwindigkeit erhöht. Ob dabei der immer beobachteten Vermehrung der Globuline gegenüber den Albuminen des Plasmas eine ursächliche Bedeutung zukommt, ist noch nicht ganz geklärt.

Über die Zusammensetzung der Erythrocyten des Menschen und einiger Tiere siehe die Tabelle 71 (S. 391), aus der sich die deutlichen Unterschiede zwischen den roten Blutkörperchen und dem Plasma ergeben. Eigenartigerweise enthalten die roten Blutkörperchen des Menschen und einiger Tierarten *Traubenzucker*, dagegen sind die Erythrocyten der meisten Tierarten frei von Zucker. Die menschlichen Erythrocyten sind so vollständig permeabel für Traubenzucker, daß sie den gleichen Zuckergehalt wie das Plasma haben. Ein charakteristischer Bestandteil der roten Zellen ist das *Harnsäureribosid* (s. S. 91). Die Blutkörperchen enthalten auch freie Harnsäure und die übrigen Rest-N-Fraktionen des Plasmas, ja ihr *Reststickstoff* ist sogar höher als der des Plasmas.

Blutkörperchen glykolysieren, d. h. sie spalten Kohlehydrate zu Milchsäure. Nach WILLSTÄTTER und ROHDEWALD ist diese *Glykolyse* wahrscheinlich überwiegend auf die Tätigkeit der Leukocyten zurückzuführen; das dabei umgesetzte Kohlehydrat ist das Glykogen und nicht die Glucose. Man sollte daher besser von *Glykogenolyse* sprechen. Die Erythrocyten der Säugetiere haben nur eine sehr geringe *Atmung*. Die Atmung der kernhaltigen Vogelerythrocyten ist wesentlich größer. Der verbrauchte Sauerstoff dient wohl zur Oxydation von Kohlehydrat.

Unter den *Phosphorfraktionen* der Blutkörperchen findet sich neben den auch im Serum vorkommenden Substanzen eine *Glycerinsäurediphosphorsäure (Diphospho-Glycerinsäure)* (GREENWALD), deren Menge nach JOST während des Zuckerumsatzes im Blute zunimmt und daher sicherlich für den Kohlehydratstoffwechsel des Blutes von großer Bedeutung ist. Sie entsteht wahrscheinlich aus Phosphoglycerinsäure. Der Reaktionsmechanismus des Kohlehydratabbaus im Blut hat mit dem des Muskels (s. S. 338ff. u. 425ff.) die größte Ähnlichkeit (DISCHE).



Glycerinsäurediphosphorsäure

Der Hauptinhaltsstoff der Erythrocyten ist das **Hämoglobin,** das etwa 34% des Zellvolumens ausmacht. Die Blutkörperchen sind wahrscheinlich von einer Membran umhüllt, die aus Eiweiß und aus Lipoiden besteht. Eine ähnliche Zusammensetzung haben auch die feinen Plasmafäden, die das Zellinnere durchziehen. Man bezeichnet diese Zellstrukturen als *Stroma.* Sein Eiweißkörper ist bisher noch nicht in eine der bekannten Proteingruppen einzuordnen. Er gehört nicht zu den Globulinen, ist fast frei von Phosphor und enthält nur wenig Schwefel. Durch Trypsin und Pepsin wird er nicht angegriffen. Die Stromalipoide bestehen zu etwa je einem Drittel aus Fetten und Fettsäuren, aus Cholesterin und aus Phosphatiden. Unter den Phosphatiden überwiegt das Kephalin; das Lecithin ist wahrscheinlich immer mit Cerebrosiden vergesellschaftet.

Man kann die Membran der Erythrocyten durch eine Reihe von Eingriffen zerstören und damit eine *Hämolyse* bewirken. Die wichtigsten hämolytisch wirkenden Faktoren sind hypotonische Salzlösungen (siehe S. 123), Äther, Chloroform, gallensaure Salze, Saponine und Säuren. Bei der *osmotischen Hämolyse* muß die Hypotonie der Salzlösungen ziemlich erheblich sein, weil die Blutkörperchen eine ausgesprochene *osmotische Resistenz* haben. Menschliches Blut ist mit einer 0,9—1,0%igen Kochsalzlösung isotonisch, eine Hämolyse tritt aber erst ein in Kochsalzlösungen von etwa 0,45%; in Lösungen von geringerer Hypotonie nehmen die Zellen zwar Wasser auf, platzen aber noch nicht. Die osmotische Hämolyse ist nicht allein durch osmotische Vorgänge zu erklären. Verdünnt man die Salzlösungen, in der die Blutkörperchen suspendiert sind, sehr vorsichtig, so tritt aus ihnen bereits Hämoglobin aus, ehe das Stroma platzt. Innerhalb gewisser Grenzen ist die Hämolyse sogar reversibel, d. h. bei Verbringen in konzentriertere Salzlösungen nehmen die Zellen einen Teil des ausgetretenen Hämoglobins wieder auf. Erst bei stärkerer Verdünnung reißt dann auch das Stroma, es geht aber der *Stromatolyse* die *Chromolyse* voraus. Die Hämolyse durch die Lipoidlösungsmittel beruht auf der Herauslösung der lipoiden Membranteile, auch die gallensauren Salze wirken wahrscheinlich dadurch, daß sie das Cholesterin aus der Membran herauslösen, Saponine fällen wahrscheinlich das Cholesterin, Säuren die Eiweißkörper im isoelektrischen Punkt. In jedem Fall werden also bestimmte Bezirke der Membran zerstört und damit die Membran für das Hämoglobin durchlässig.

Die Chemie des Hämoglobins, des quantitativ und qualitativ wichtigsten Baustoffes der Erythrocyten, ist bereits früher besprochen (s. S. 93f.). Das *Hämoglobin (Hb)* hat drei wichtige Aufgaben im Körper zu erfüllen, die zum Teil aber auch an die Anwesenheit des Plasmas gebunden sind. Es sind dies

1. der Transport des Sauerstoffs von der Lunge zu den Geweben,
2. die Mitwirkung beim Transport der Kohlensäure im Blute,
3. die Regulation der Blutreaktion.

Hier soll zunächst über den *Sauerstofftransport* gesprochen werden. Das Hämoglobin hat die Fähigkeit, molekularen Sauerstoff in leicht dissoziabler Form zu binden und ihn ebenso leicht wieder abzuspalten. Bindung und Abspaltung des Sauerstoffs erfolgen in Abhängigkeit von

dem Sauerstoffpartiardruck des umgebenden Mediums. Durch diese Eigenschaft wird das Hämoglobin zum Überträger des Sauerstoffs im Körper. Da die Gesetze der Sauerstoffbindung in den Lehrbüchern der Physiologie ausführlich behandelt werden (s. REIN, Physiologie) können hier kurze Andeutungen genügen.

Die Bindung des Sauerstoffs ist eine reversible Reaktion:

$$Hb + O_2 \rightleftharpoons Hb{-}O_2.$$

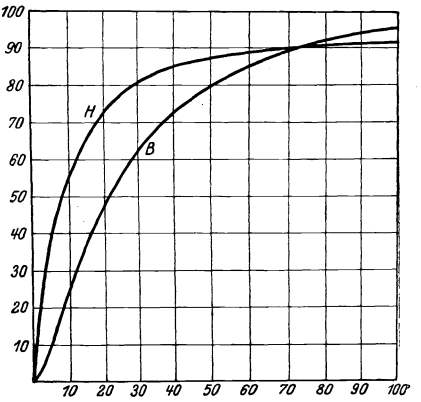


Abb. 77. Sauerstoffbindungskurve von reiner Hämoglobinlösung (H) und von Blut (B). (Nach BARCROFT.) Abszisse: O_2-Partiardruck. Ordinate: prozentische Sättigung des Hb.

Aus Hb und Sauerstoff entsteht *Oxyhämoglobin (Hb—O_2)*. In beiden Formen des Hb ist das Eisen zweiwertig (s. S. 97). Der Sauerstofftransport geht also ohne Änderung des Oxydationszustandes des Hb vor sich. Wird das zweiwertige zum dreiwertigen Eisen oxydiert, so entsteht das *Methämoglobin (Met-Hb)*. In ihm ist aber der Sauerstoff fest gebunden, so daß das Hb seiner eigentlichen Aufgabe, dem Sauerstofftransport, entzogen wird. Das ist auch praktisch wichtig, weil bei manchen Vergiftungen Met-Hb entsteht.

Ferner beruht auf der Met-Hb-Bildung eine einfache Methode zur Bestimmung des Hb—O_2-Gehaltes im Blute. Als Oxydationsmittel des zweiwertigen Hb-Eisens kann z. B. das Kaliumferricyanid dienen, das zu Ferrocyanid reduziert wird und dabei das Eisen oxydiert; gleichzeitig wird der Sauerstoff des Hb—O_2 vollständig abgespalten. Er kann aus dem Blute ausgepumpt und sein Volumen gemessen werden:

$$\underset{}{Hb-O_2} + H_2O + \underset{\text{Ferricyanid}}{K_3[Fe(CN)_6]} \longrightarrow \underset{\text{Met-Hb}}{Hb-OH} + O_2 + \underset{\text{Ferrocyanid}}{K_3H[Fe(CN)_6]}$$

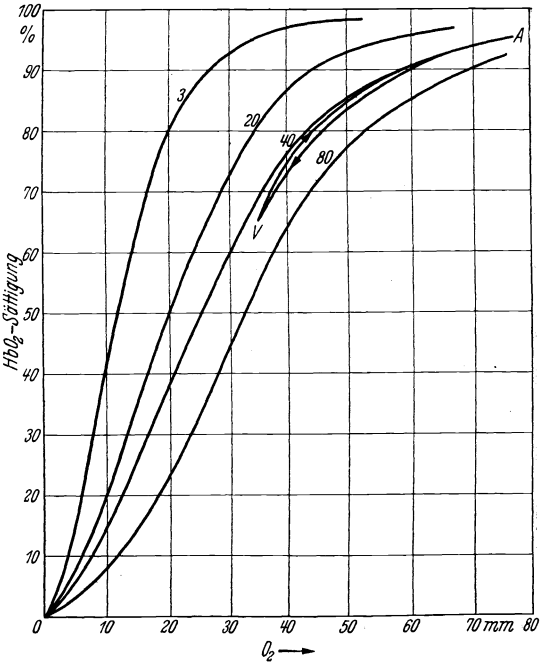


Abb. 78. Sauerstoffspannungskurven von Blut bei verschiedenen CO_2-Spannungen. (Nach HENDERSON). Abszisse: O_2-Partiardruck. Ordinate: prozentische Sättigung des Hb.

Die *Sauerstoffbindung im Blute* ist natürlich begrenzt durch die Hämoglobinmenge. Nach Tabelle 71 (S. 391) enthalten 100 ccm menschlichen Blutes etwa 16 g Hämoglobin. Da jedes Hb-Molekül 4 Atome Eisen enthält und jedes Eisen maximal 1 Molekül O_2 binden kann, läßt sich eine maximale Sauerstoffbindung von 1,34 ccm O_2 pro Gramm Hb errechnen. Dem entspricht die Feststellung, daß das menschliche Blut eine maximale Sauerstoffbindungsfähigkeit von 20—21 Vol.-% hat. Den Zusammenhang zwischen Sauerstoffdruck und Sauerstoffsättigung des Blutes zeigt die Abb. 77, aus der

sich ferner ergibt, daß die Sättigungskurven von reinen Hb-Lösungen und Blut nicht übereinstimmen. Der Unterschied ist bedingt durch den Elektrolytgehalt des Blutes. Der Unterschied der beiden Bindungskurven wirkt sich günstig für den Organismus aus. Bei höheren Sauerstoffspannungen, wie sie etwa in der Außen- und in der Alveolarluft vorliegen, wird das Blut besser mit O_2 gesättigt als in einer reinen Hb-Lösung. Dagegen gibt bei niederen Sauerstoffdrucken, wie sie im Gewebe herrschen, das Blut rascher Sauerstoff ab als die Hb-Lösung.

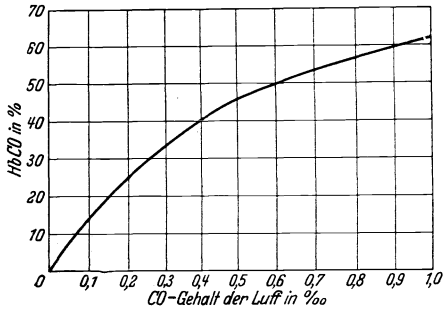


Abb. 79. Abhängigkeit des Hb—CO-Gehaltes im Blute von dem CO-Gehalt der Luft. (Nach SLEESWIK und PILAAR.)

Bei gegebener Sauerstoffspannung und Hb-Menge hängt die Sauerstoffbindung noch von der Temperatur und vom CO_2-Gehalt des Blutes ab. Temperaturerhöhung flacht die Sauerstoffbindungskurve ab, so daß die Sättigung des Hb erst bei höherem Sauerstoffdruck erreicht wird und ganz in der gleichen Weise wirkt auch eine Erhöhung der Kohlensäurespannung (Abb. 78). Die Abhängigkeit der Sauerstoffbindung von der Kohlensäurespannung ist biologisch äußerst wichtig. Wenn das venöse Blut in der Lunge die Kohlensäure, die es im Gewebe aufgenommen hat, wieder abgibt, so werden dadurch gleichzeitig die Bedingungen für die Sauerstoffbindung wesentlich verbessert.

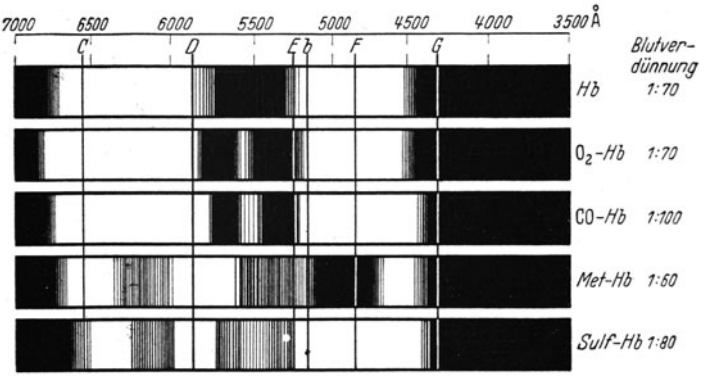


Abb. 80. Absorptionsspektren des Hämoglobins und einiger seiner Verbindungen.

Gerade umgekehrt muß im Gewebe durch die Aufnahme der Kohlensäure die Abgabe des Sauerstoffs begünstigt werden. Da die Kohlensäurespannung des Blutes beim Übergang vom arteriellen in den venösen Zustand etwa zwischen 40 und 60 mm CO_2 schwankt und da fernerhin unter normalen Bedingungen auch das venöse Blut immer noch einen erheblichen Sauerstoffgehalt hat, kann sich die Veränderung der Sauerstoffspannung des Blutes bei seinem Kreislauf durch den Körper nicht durch eine der üblichen Bindungskurven wiedergeben lassen, vielmehr vollzieht sie sich nach HENDERSON auf einem geschlossenen Kurvenzug, der ebenfalls in Abb. 78 wiedergegeben ist. V bedeutet dabei den Zustand des venösen, A den des arteriellen Blutes.

Außer Sauerstoff kann Hb auch andere Gase reversibel binden. Der Umfang der Gasbindung ist immer vom Partiardruck der Gase abhängig. Am wichtigsten ist die Bindung des Kohlenoxyds zum *Kohlenoxydhämoglobin (Hb—CO)*, weil die Affinität des CO zum Hb etwa 300mal größer ist als die des O_2, so daß schon durch sehr geringe CO-Partiardrucke ein großer Teil des Hb in Hb—CO umgewandelt und der Atmungsfunktion entzogen wird. Die Abb. 79 zeigt deutlich, wie schon durch sehr niedrige CO-Konzentrationen in der Atemluft das Hb zu einem großen oder überwiegenden Teil in Hb—CO umgewandelt wird.

Das Hb selber und seine verschiedenen Gasverbindungen haben sehr charakteristische Absorptionsspektren, so daß man die einzelnen Verbindungen durch die Lage ihrer Absorptionsbanden unterscheidenkann. Die Abb. 80 zeigt die Spektren des Hb und einiger seiner Verbindungen. Hb—O_2 und Hb—CO haben also ganz ähnliche Spektren (zwei Streifen im Gelbgrün), jedoch sind die Banden des Hb—CO etwas nach dem kurzwelligen Teil des Spektrums verschoben. Das Hb hat an Stelle der beiden Streifen ein etwas breiteres zusammenhängendes Absorptionsband. Beim Met-Hb tritt eine charakteristische Absorption im Rot auf. Die für Hb kennzeichnende Absorption zwischen *D* und *E* ist stark nach rechts verbreitert. Eine Absorption im Rot hat auch das sog. Sulf-Hb. Dies entsteht zwar bei Einwirkung von Schwefelwasserstoff auf Hämoglobin, ist aber keine Verbindung dieses Gases mit dem Farbstoff. Wahrscheinlich wandelt es diesen in ein Verdo-Hämochromogen um (s. S. 102).

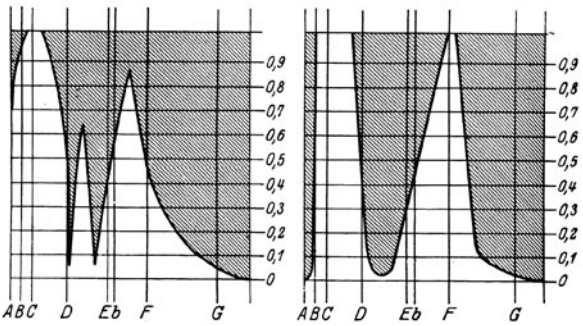


Abb. 81. Absorption von Oxy-Hämoglobin und (a) von Hämoglobinlösungen (b) in Abhängigkeit von der Konzentration. Ordinate: Farbstoffkonzentration. Abszisse: Wellenlänge des Lichtes. (Nach ROLLET.)

Die charakteristischen Absorptionen werden nur in verdünnten Lösungen der Farbstoffe oder in dünner Schicht erhalten. Abb. 81 zeigt, wie sich in Abhängigkeit von der Konzentration die Absorptionen für Hb und für Hb—O_2 ändern.

f) Das Blut als physiko-chemisches System.

Als Hauptfunktionen des Hb wurden oben neben dem Sauerstofftransport die Bindung der Kohlensäure und die Regulation der Blutreaktion erwähnt. Diese beiden Funktionen vollziehen sich in engstem Zusammenwirken mit dem Blutplasma. Blutkörperchen und Plasma bilden zusammen ein kompliziertes physiko-chemisches System. Außerdem greift in diese Vorgänge auch noch die Atmung mit ein.

Das Blut ist ganz grob betrachtet ein zweiphasisches System aus Zellen und aus Plasma. Aus der Größe und der Zahl der Erythrocyten läßt sich errechnen, daß 1 Liter Blut eine „innere" Oberfläche von etwa 500 qm hat und da kein Punkt des Blutkörpercheninneren mehr als 1 mμ von seiner Oberfläche entfernt ist, können sich die Austauschvorgänge zwischen Plasma und Zellen, soweit sie durch deren Membraneigenschaften überhaupt zugelassen werden, außerordentlich rasch vollziehen.

Kohlensäurebindung und Pufferungsvermögen des Blutes stehen in enger Wechselbeziehung zueinander. Die Abb. 82 zeigt, daß ebenso wie die Sauerstoffbindung vom Partiardruck des Sauerstoffs, die Kohlensäurebindung vom Partiardruck des Kohlendioxyds abhängig ist. Sie zeigt aber auch, daß verschieden vom Bindungsvermögen für Sauerstoff das für Kohlensäure praktisch unbegrenzt ist. Zum Teil beruht das darauf, daß die chemischen Bindungsmöglichkeiten für Kohlendioxyd wesentlich größer sind als die für Sauerstoff. Zum Teil ist es dadurch bedingt, daß ein nicht zu vernachlässigender Teil der Kohlensäure sich im Blute physikalisch löst, die Löslichkeit von Sauerstoff im Blute dagegen sehr geringfügig ist. Aus der Abb. 82 geht weiterhin hervor, daß das Kohlensäurebindungsvermögen des sauerstofffreien Blutes deutlich größer ist als dasjenige des arteriellen Blutes. Nun ist im allgemeinen das venöse Blut nicht sauerstofffrei, sondern hat noch eine mehr oder weniger große Sauerstoffsättigung (s. z. B. Tabelle 79, S. 412), so daß seine Kohlensäurebindungskurve zwischen den beiden in der Abbildung wiedergegebenen liegt, aber mit steigender Ausnützung des Sauerstoffs immer näher an die obere Kurve heranrückt. Auf die Gründe für dieses Verhalten wird erst weiter unten eingegangen werden (s. S. 411).

Der Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes beträgt bei einem Kohlensäure-Partiardruck von 30—40 mm, wie er etwa in den Lungenalveolen herrscht, rund 45-Vol.-%, der des venösen zeigt größere Schwankungen, da in den verschiedenen Gefäßgebieten die Kohlensäurebildung wegen des unterschiedlichen Tätigkeitszustandes der Gewebe große Differenzen aufweisen kann. Einen Durchschnitt für den ganzen Körper muß man natürlich im Blut des rechten Herzens finden. Indirekte Methoden ergeben, daß beim Menschen hier eine Kohlensäurespannung von 45—50 mm Hg herrscht, so daß *je nach der Sauerstoffsättigung des venösen Blutes sein CO_2-Gehalt zwischen 50 und 60 Vol.-% schwanken muß.* Von der gesamten Kohlensäuremenge ist wegen der physikalischen Lösung der Kohlensäure immer ein Teil im Serum als *freie Kohlensäure, d. h. als H_2CO_3 gelöst, der Rest ist in gebundener Form vorhanden.* Da gewöhnlich die alveolare Kohlensäurespannung der arteriellen fast gleich ist und da sich weiterhin die Löslichkeit der Kohlensäure im Serum bestimmen läßt, kann die Menge der freien Kohlensäure leicht berechnet werden. Sie ergibt sich aus dem *Absorptionskoeffizienten* α, d. h. aus der CO_2 Menge, die bei 0° und einem CO_2-Druck von 760 mm Hg von 1 ccm Serum gelöst wird ($\alpha_{CO_2\text{-Serum}} = 0{,}510$). Bei einer CO_2-Spannung von 30 mm enthält also 1 ccm Blut $\frac{0{,}510 \cdot 30}{760}$ ccm $= 0{,}020$ ccm CO_2 als freie Kohlensäure, die Gesamt-CO_2 beträgt dagegen 0,42 ccm. Das Verhältnis von freier zu gebundener Kohlensäure (etwa 1 : 20) bestimmt die Reaktion des Blutes.

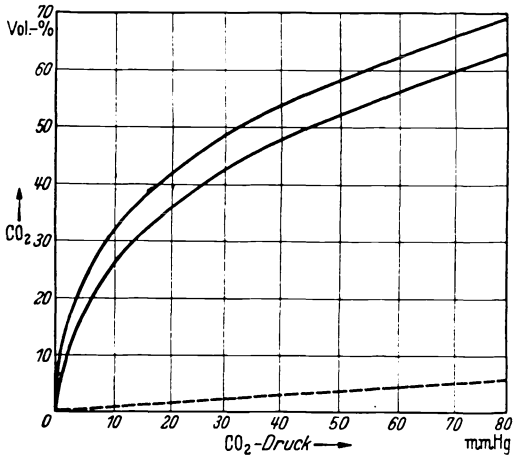


Abb. 82. Kohlensäurebindungskurven des Blutes. —— Gesamt-CO_2 (obere Kurve sauerstofffreies Blut; untere Kurve sauerstoffgesättigtes Blut). - - - freie CO_2 (physikalisch gelöst).

Nach Gl. (21) und Gl. (19) S. 128 ist

$$\frac{[H^+] \cdot [HCO_3^-]}{[H_2CO_3]} = k \tag{49}$$

oder

$$[H^+] = \frac{k \cdot [H_2CO_3]}{[HCO_3^-]} \tag{50}$$

$[H_2CO_3]$ läßt sich nach dem oben Gesagten aus dem Partiardruck und dem Absorptionskoeffizienten der Kohlensäure errechnen, die Gesamt-CO_2 experimentell bestimmen. $[HCO_3^-]$, die Menge der Bicarbonationen, ist gleich der Differenz dieser beiden Werte. Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß das Bicarbonat nicht vollständig dissoziiert ist. Um die wahre Konzentration der Bicarbonationen zu erhalten, muß man also die errechnete Konzentration noch mit dem Aktivitätskoeffizienten c multiplizieren (s. S. 126). Es ergibt sich dann

$$[H^+] = \frac{k \cdot [H_2CO_3]}{c \cdot [\text{Bicarbonat}]}. \tag{51}$$

Für k/c läßt sich eine neue Konstante K einführen; wenn man gleichzeitig logarithmiert, geht (51) über in

$$\text{ph} = pK + \log [\text{Bicarbonat}] - \log [H_2CO_3], \tag{52}$$

die Hasselbalch-Hendersonsche Gleichung. Dabei ist $pK = -\log K$ analog $\text{ph} = -\log H^+$ gebildet. Man kann also allein durch Bestimmung der Gesamt-CO_2 die Reaktion des Blutes errechnen. Dazu ist allerdings die Kenntnis des genauen Wertes von K erforderlich. Hierin liegt die Schwierigkeit, da K anscheinend für jedes Blut einen etwas anderen Wert hat. Die nach Gl. (52) errechneten Werte stimmen deshalb auch nicht genau mit den auf anderem Wege bestimmten überein.

Das System Bicarbonat—CO_2 ist ein Puffersystem, kann also Reaktionsänderungen in sich auffangen. Die Reaktionsänderungen des Puffersystems werden dadurch noch weitgehend verkleinert, daß dies System ein Teil des Organismus ist und mit anderen Funktionen des Organismus zusammenwirkt. Dem normalen Verhältnis von freier CO_2: Bicarbonat im Plasma von 1 : 20 entspricht ein ph-Wert von 7,42. Fügt man zum Plasma eine der Hälfte des Bicarbonats entsprechende Menge von Salzsäure hinzu und verhindert das Entweichen der dadurch aus dem Bicarbonat freigesetzten Kohlensäure, so ergibt sich aus CO_2/Bicarbonat gleich 11/10 ein ph-Wert von 6,92, läßt man dagegen die freigesetzte Kohlensäure, wie das im Körper durch die Atmung geschieht, entweichen, so geht CO_2/Bicarbonat auf 1/10 zurück und ph sinkt nur auf 7,12. Diese Art der Reaktion kann sich aber auch außerhalb des Körpers abspielen. Im Organismus kann aber durch vermehrte Kohlensäureabgabe bei der Atmung das ursprüngliche Verhältnis zwischen CO_2 und Bicarbonat wiederhergestellt werden, es ist dann aber gleich 0,5/10, d. h. daß die Reaktion zwar gleich bleibt, daß sich dafür aber die Pufferkapazität des Plasmas vermindert hat. In ähnlicher Weise wie in dem hier gewählten Beispiel wirken im Körper aber noch andere Puffersysteme, und zwar die Phosphate und die Eiweißkörper bei der Erhaltung der normalen Reaktion des Blutes oder anders ausgedrückt, bei der Erhaltung des *Säure-Basen-Gleichgewichtes* mit. Die weiteren Ausführungen werden zeigen, daß eines dieser Puffersysteme für die Erhaltung der Blutreaktion von größerer Bedeutung ist als das Bicarbonatsystem.

Für die Beurteilung der Kohlensäurebindung im Blut sind zwei Beobachtungen von Wichtigkeit. Die erste ist die, daß zwei Drittel der Kohlensäure im Plasma und nur ein Drittel in den Blutkörperchen gefunden wird und die zweite, die der ersten Feststellung anscheinend widersprechende, daß sich etwa dreimal soviel Bicarbonat bildet, wenn man das Gesamtblut einem Kohlensäuredruck von 1 Atm. aussetzt, als wenn man diesen Versuch mit dem Serum anstellt. Wenn also auch im Plasma schließlich die größere Kohlensäuremenge gefunden wird, so muß doch für die Bindung der Kohlensäure den Blutkörperchen eine größere Bedeutung zukommen

als dem Plasma. Es erhebt sich also die Frage, in welcher Weise das Blut überhaupt Kohlensäure binden kann.

Die Bindung der Kohlensäure ist ein wesentlich komplexerer Vorgang als die des Sauerstoffs. Die gebundene Kohlensäure liegt fast ausschließlich als Bicarbonat, und zwar als Na- oder K-Bicarbonat vor, weil sich bei der Reaktion des Blutes entsprechend dem pK-Wert der Kohlensäure kaum Carbonationen bilden können (s. Tabelle 13, S. 129 sowie Abb. 11, S. 141). Zur Bindung der Kohlensäure muß der Organismus also basische Äquivalente zur Verfügung stellen; diese werden von den Eiweißkörpern des Blutes geliefert, an die entsprechend ihrer Ampholytnatur stets eine gewisse Menge von Alkaliionen gebunden ist. Zwischen den Alkaliproteinen und der Kohlensäure spielt sich also die folgende Reaktion ab:

$$\text{B-Prot} + H_2CO_3 \rightleftharpoons \text{H-Prot} + BHCO_3 \qquad (53)$$

In dem Alkaligehalt der Eiweißkörper des Blutes haben wir danach seine wahre *Alkalireserve* zu erblicken, die die Bindungsfähigkeit des Blutes für Kohlensäure begrenzt. Im klinischen Sprachgebrauch hat der Begriff der Alkalireserve eine etwas andere Bedeutung, er bezeichnet nach VAN SLYKE die Kohlensäuremenge, die vom Serum gebunden wird, wenn man es mit Luft von einem Kohlensäurepartiardruck von 40 mm Hg sättigt. Wenn man aber daran denkt, daß die Kohlensäure an Alkali gebunden wird und daß dieses Alkali letzten Endes von den Bluteiweißkörpern abgegeben worden sein muß, so bezeichnet der klinische Begriff die Alkalireserve unter bestimmten Versuchsbedingungen.

Die Menge des zur Bindung der Kohlensäure verfügbaren Alkali schwankt von Mensch zu Mensch — besonders unter von der Norm abweichenden Bedingungen — erheblich. Gelangen nichtflüchtige Säuren in vermehrter Menge ins Blut, etwa die Milchsäure bei angestrengter Muskelarbeit oder die Acetessigsäure und die β-Oxybuttersäure beim Diabetes, so treiben sie Kohlensäure aus, verbinden sich mit den frei werdenden Alkaliionen und die Alkalireserve sinkt. Man spricht von einer *„Acidose"*. Als *„Alkalose"* bezeichnet man eine Vermehrung der Alkalireserve. Jedoch sind Acidose und Alkalose zunächst „kompensiert", d. h. nicht mit Veränderungen der Blutreaktion verbunden. Eine solche tritt erst ein, wenn die Alkalireserve stark abgesunken oder erhöht ist. Nunmehr besteht eine „nichtkompensierte" Acidose oder Alkalose. Die Abb. 83 gibt für das normale arterielle Blut die Kohlensäurebindungskurven wieder, die den äußersten Grenzen entsprechen, die bei gesunden Menschen beobachtet wurden. Die Alkalireserve im klinischen Sinne entspricht also in den Kurven den für 40 mm CO_2-Spannung gefundenen Werten. Die normale Blutreaktion schwankt etwa zwischen ph 7,3 und 7,5. Da der ph-Wert eine Funktion des Verhältnisses CO_2/Bicarbonat ist (s. oben), so kann sich bei verschiedenen Kohlensäuredrucken und bei verschiedener Alkalireserve doch der gleiche ph-Wert ergeben, ein Zusammenhang, der durch die beiden geraden Linien „ph 7,5" und „ph 7,3" ausgedrückt wird. Aus der Abb. 83 läßt sich ablesen, daß das Blut, dem die obere Bindungskurve zugehört, ein ph von 7,3

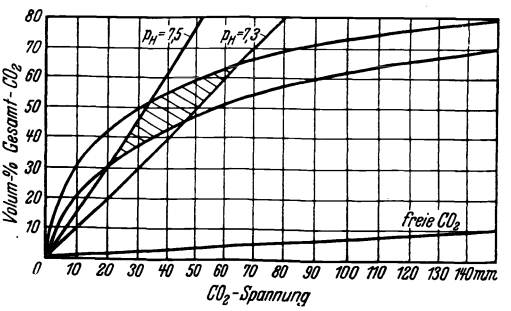


Abb. 83. Kohlensäurebindungskurven des normalen menschlichen Blutes. (Erklärung s. Text.) (Nach VAN SLYKE und STRAUB.)

bei einer CO_2-Spannung von 65 mm, das Blut dem die untere Kurve entspricht, diesen ph-Wert aber schon bei 45 mm CO_2 erreicht. Es hat demnach eine geringere Alkalireserve als das erste. Das in der Abb. 83 schraffierte, von den beiden Bindungskurven und den beiden ph-Kurven umschlossene Gebiet entspricht den Säuren-Basen-Gleichgewichten, die im Blut gesunder Menschen gefunden wurden.

Von den verschiedenen Eiweißkörpern des Blutes haben das Hb und das Hb—O_2 die größte Pufferwirkung, d. h. sie stellen mehr Alkali für die Kohlensäurebindung zur Verfügung als die Serumeiweißkörper. Das ist deshalb möglich, weil das Hb—O_2 eine etwas stärkere Säure ist als das Hb. Die Dissoziationskonstanten (ausgedrückt in pk-Werten) und die isoelektrischen Punkte der beiden Hämoglobine gibt die Tabelle 78 wieder und die Abb. 84 zeigt, wie sich die Differenzen der Werte von pk und I. P. auf die Alkalifreisetzung auswirken. Diese Unterschiede sind also der Grund für die höhere Kohlensäurebindung des sauerstofffreien Blutes, die sich in Abb. 82 zu erkennen gibt. Bei der normalen Blutreaktion von etwa ph 7,4 kann danach 1 g Hb—O_2 etwa 0,04 Milliäquivalente Base mehr binden oder abgeben als 1 g Hb. Bei einem mittleren Hb-Gehalt des Blutes von 15% werden also in 100 ccm Blut durch Übergang von Hb—O_2 in Hb 0,6 Milliäquivalente Alkali freigesetzt, d. h. eine Menge, die zur Bindung von etwa 13 ccm CO_2 ausreicht. *Die geringere Alkalibindung durch das Hb gewinnt erhöhte Bedeutung angesichts der Tatsache, daß zum gleichen Zeitpunkt, zu dem aus dem Gewebe CO_2 ins Blut aufgenommen wird, Hb—O_2 unter Abspaltung des Sauerstoffs in Hb übergeht. Es wird also in dem Augenblick, in dem Kohlensäure gebunden werden muß, ohne Änderung der Blutreaktion („isohydrisch") eine bedeutende Menge von Alkali frei. Damit ist das Hb bzw. das Hb—O_2 die wichtigste Puffersubstanz und gleichzeitig die wichtigste Quelle der Alkalireserve des Blutes.* Da bei der Sauerstoffaufnahme in der Lunge aus der schwächeren Säure Hb wieder die stärkere Säure Hb—O_2 entsteht, wird automatisch aus Bicarbonat Kohlensäure freigesetzt, wodurch ihre Ausscheidung wesentlich erleichtert wird; das freiwerdende Alkali wird gleichzeitig von Hb—O_2 gebunden.

Tabelle 78. Dissoziationskonstanten und Isoelektrische Punkte von Hb und Hb—O_2 vom Pferd.

	pk	I.P.
Hb—O_2 . . .	6,57	8,03
Hb	6,81	8,81

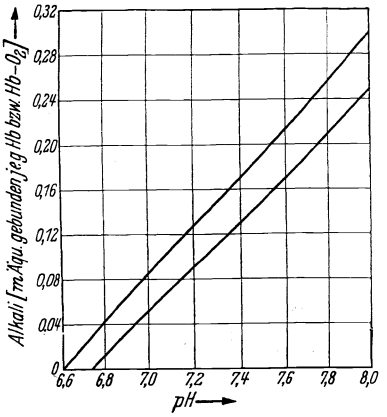


Abb. 84. Schematische Darstellung der Alkalibindungskurven des *Hb* und des *Hb*—O_2 nach VAN SLYKE und Mitarbeitern.

Es läßt sich berechnen, daß von 5 Vol.-% CO_2 die vom menschlichen Blut in vitro gebunden werden, 3,4 Vol.-% = 68% der Gesamtmenge sich mit dem beim Übergang von Hb—O_2 in Hb frei werdenden Alkali vereinigen und nur 1,6 Vol.-% = 32% durch eigentliche Pufferung beseitigt werden. Von diesen wird wieder 1 Vol.-% = 20% durch Hb, 0,4 Vol.-% durch Phosphat, 0,2 Vol.-% durch die Plasmaeiweißkörper und nur 0,08 Vol.-% = 1,6% durch den Bicarbonatpuffer gebunden. *Von der Gesamtpufferung entfallen also 88% auf das Hämoglobin.*

Das Kohlendioxyd wird als Bicarbonation gebunden, also muß der Aufnahme von CO_2 ins Blut ihre Hydratisierung zu H_2CO_3 folgen. Diese Reaktion beansprucht an sich viel mehr Zeit als für die CO_2-Bindung

beim Durchgang des Blutes durch die Capillaren zur Verfügung steht. Diese Schwierigkeit wird durch die Funktion eines besonderen Fermentes, der *Carboanhydrase* (s. S. 249), aus dem Wege geräumt. Sie beschleunigt nach BRINKMAN, MARGARIA und ROUGHTON die Hydratisierung und Dehydratisierung der Kohlensäure, so daß die Geschwindigkeit dieser Vorgänge mit den biologischen Erfordernissen Schritt halten kann.

Es kann also nach allem Vorhergesagten gar kein Zweifel darüber bestehen, daß für die Pufferung des Blutes und die Bindung der Kohlensäure das Hb die Hauptrolle spielt. Damit stimmt überein, daß die Pufferung des Gesamtblutes viel höher ist als die des Serums, es steht dazu in Widerspruch, daß das Plasma viel größere Mengen von Kohlensäure enthält als die Blutkörperchen (s. oben). Die Aufklärung dieses Widerspruches bringt die Feststellung, daß *zwischen den Blutkörperchen und dem Plasma Ionenverschiebungen stattfinden.* Wenn vom Blute Kohlensäure gebunden wird, so treten aus den Blutkörperchen Bicarbonationen in das Plasma über und dafür nehmen die Blutkörperchen eine äquivalente Menge von Chlorionen aus dem Plasma auf: es handelt sich also um einen Anionenaustausch. Gleichzeitig mit dem Ionenaustausch erfolgt aber auch ein *Wasseraustausch* zwischen Plasma und Blutkörperchen; denn gleichzeitig mit der Ionenverschiebung nimmt das Volumen der roten Blutkörperchen zu und das Volumen des Plasmas ab. Das kommt dadurch zustande, daß bei der Bindung der Kohlensäure nach Gl. (53) S. 410 statt des osmotisch wenig wirksamen Hb-Anions das osmotisch viel wirksamere Bicarbonation auftritt, das mit dem osmotisch gleich wirksamen Cl-Ion aus dem Plasma ausgetauscht wird, so daß der osmotische Druck in den Blutkörperchen ansteigt. Zum Ausgleich der osmotischen Druckdifferenz muß darum Wasser aus dem Plasma in die Zellen übergehen. Ein Teil der mit dem Kohlensäuretransport im Blute verbundenen Änderungen sind in Tabelle 79 auch zahlenmäßig zusammengestellt.

Tabelle 79. Zusammensetzung des arteriellen und venösen Blutes nach HENDERSON (Werte für 1 l Blut).

	Arterielles Blut		Venöses Blut		Differenz		
CO_2-Spannung } in mm . .	40		47		+ 7		
O_2-Spannung } Hg . . .	78		34		— 44		
	Serum	Blutkörperchen	Serum	Blutkörperchen	Serum	Blutkörperchen	Insgesamt
H_2O in ccm	549	260	544	265	— 5	+ 5	0
Basen gebunden an Eiweiß in Milli-Mol	9,20	22,70	9,09	20,70	— 0,11	— 1,97	— 2,08
$BHCO_3$ = gebundene CO_2 in Milli-Mol	15,23	5,21	16,46	6,06	+ 1,23	+ 0,85	+ 2,08
H_2CO_3 = freies CO_2 in Milli-Mol	0,71	0,34	0,82	0,40	+ 0,11	+ 0,06	+ 0,17
Chlorionen in Milli-Mol. .	59,59	20,41	58,45	21,55	— 1,13	+ 1,13	0

Die Erklärung für die Ionenverschiebung kann man in dem Bestehen eines DONNAN-Gleichgewichtes sehen. Dann muß nach Gl. (48) (S. 159) für die Verteilung der Anionen und der Kationen zwischen Serum (S) und Zellen (C) die folgende Beziehung gelten:

$$\frac{[H^+]s}{[H^+]c} = \frac{[Cl^-]c}{[Cl^-]s} = \frac{[HCO_3^-]c}{[HCO_3^-]s} = r.$$

Durch den Übertritt von CO_2 in die Zellen und seine Umwandlung in Bicarbonationen wird der Wert der Konstanten r für die Bicarbonatverteilung geändert. Es muß ein Ausgleich erfolgen, indem HCO_3-Ionen aus den Zellen ins Plasma wandern. Dadurch würde aber die Elektroneutralität, d. h. das Gleichgewicht zwischen Anionen und Kationen sowohl

in den Zellen als auch im Plasma gestört werden; es wird dadurch wieder hergestellt, daß für die auswandernden HCO_3-Ionen in die Zellen Cl-Ionen hineinwandern. Ferner muß, ebenfalls entsprechend dem DONNAN-Gleichgewicht, auch die H-Ionenkonzentration in Zellen und Plasma sich ändern, damit das Verhältnis der drei Ionenarten das gleiche wird. Diese theoretischen Forderungen werden auch tatsächlich in gewissem Umfange erfüllt.

Eine Erscheinung muß noch kurz besprochen werden, nämlich die *Anionenpermeabilität der Membran* der roten Blutkörperchen. Wie schon mehrfach erwähnt wurde, zeigt die Kataphorese (s. S. 147), daß die Erythrocyten eine negative Ladung haben. Es ist darum zunächst nicht verständlich, weshalb ihre negativ geladene Membran negativ geladene Ionen hindurchläßt. Die Kataphorese sagt jedoch nur über die Gesamtladung des Erythrocyten etwas aus. Diese wird überwiegend auf den wegen ihres Phosphorsäuregehaltes stark negativen Lipoiden beruhen. Um die Anionenpermeabilität zu erklären, müßten die Eiweißbezirke der Blutkörperchenmembran eine positive Ladung haben. Das ist nur dann möglich, wenn der I.P. der Membranproteine alkalischer ist als die Blutreaktion. Wahrscheinlich ist das auch der Fall: der I.P. des Globins liegt bei 8,1. MOND hat gezeigt, daß es durch Alkalizusatz zu roten Blutkörperchen gelingt, ihre Anionenpermeabilität in eine Kationenpermeabilität umzuwandeln. Die Reaktion, bei der die Umkehr auftritt, liegt etwa zwischen 8,0 und 8,3. Bei dieser Reaktion müssen also die ionenpermeablen Bezirke der Blutkörperchenhülle, nach der Voraussetzung die Eiweißkörper, das Vorzeichen ihrer Ladung umkehren. Die normale Anionenpermeabilität wird also verständlich, weil die *ionendurchlässigen* Bezirke trotz der insgesamt negativen Membranladung eine positive Ladung haben.

Schrifttum.

HENDERSON, L. J.: Blut. Deutsche Übersetzung. Dresden 1932. — HOWELL, W. H.: Theories of blood coagulation. Physiol. Rev. **15** (1935). — LILJESTRAND, J.: Physiologie der Blutgase. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 6/2. Berlin 1926. — ROUGHTON, F. J. W.: Recent work on carbon dioxide transport by the blood. Physiologic. Rev. **15** (1935). — WÖHLISCH, E.: Fortschritte in der Physiologie der Blutgerinnung. Erg. Physiol. **43** (1940).

J. Die Muskulatur.

Bei keinem anderen Organ des Körpers tritt der biologische Sinn der Energieumsetzung im Körper, die Umwandlung der chemischen Spannkraft der Körperbausteine in eine andere, für den Körper charakteristische Energieform sichtbarer in die Erscheinung als in der Muskulatur. Die biologische Leistung des Muskels, die Verrichtung von Arbeit, ist außerdem leicht meßbar und kann zu der mit ihr verbundenen ebenfalls meßbaren Steigerung des gesamten Energieumsatzes in Beziehung gesetzt werden. Es ist darum nicht verwunderlich, daß schon frühzeitig versucht wurde, die Arbeitsleistung des Muskels auch mit einem im gleichen Organ zur gleichen Zeit stattfindenden Stoffumsatz in Verbindung zu bringen. Die Folgezeit, insbesondere die letzten 15 Jahre haben gezeigt, daß im Muskel während seiner Tätigkeit eine große Zahl von Substanzen umgesetzt werden und daß ihr Abbau zum Teil von ihrem Wiederaufbau gefolgt ist. Es ist erkannt worden, daß dies nur möglich ist, weil die Umsetzungen aller Stoffe in ganz bestimmter Weise chemisch und damit energetisch miteinander gekoppelt sind. Die Frage nach der Herkunft der Energie für die Bestreitung der Muskelarbeit ist heute im wesentlichen beantwortet.

Zwei weitere Fragen sind dagegen noch weit von einer Lösung entfernt, trotzdem sie für die volle Aufklärung des Rätsels der Muskelkontraktion ebenso bedeutsam sind. Es ist noch unbekannt, in welcher

Weise die Kontraktion ausgelöst wird, d. h. durch welchen Vorgang die kontraktilen Elemente des Muskels so verändert werden, daß überhaupt eine Verkürzung (isotonische) oder eine Anspannung (isometrische Kontraktion) des Muskels erfolgt. Allerdings ist es zunehmend wahrscheinlicher geworden, daß für die Auslösung der Kontraktion das Acetylcholin von wesentlicher Bedeutung ist (s. S. 241). Weiterhin ist noch nicht aufgeklärt, welcher Art die Veränderungen an den kontraktilen Elementen sind, die sich als Verkürzung oder als Spannungszunahme äußern. Wenn sich ein Muskel verkürzt, so verschwindet dabei die regelmäßige Lagerung seiner Moleküle, denn es verschwindet gleichzeitig das Faserdiagramm und die Doppelbrechung der anisotropen Schichten. Zweifellos findet also eine Änderung der Anordnung bestimmter chemischer Bausteine im Muskel statt. Diese Bausteine sind mit aller Wahrscheinlichkeit unter den Eiweißkörpern zu suchen. Mit der Anordnung der Eiweißkörper ändert sich aber gleichzeitig auch, wie aus einer veränderten Löslichkeit dieser Proteine hervorgeht, ihr kolloidaler Zustand. Die Muskelkontraktion ist also nicht nur ein physikalisches und ein chemisches sondern darüber hinaus in hervorragendem Maße auch ein kolloidchemisches Problem.

Die zweite ungelöste Frage ist die nach der primären Energiequelle für die Muskeltätigkeit. Wir wissen heute mit ziemlicher Sicherheit, daß alle chemischen Umsetzungen im Muskel, die wir mit seiner Tätigkeit in Zusammenhang bringen können, nicht gleichzeitig mit der Tätigkeit ablaufen, sondern erst dann, wenn — bei kurz dauernder Tätigkeit — die Arbeitsleistung bereits abgeschlossen ist oder wenn sie — bei länger dauernder Arbeit — schon eine gewisse Zeit angedauert hat. Der physikalische Vorgang der Verkürzung eines Muskels verläuft so rasch, daß wahrscheinlich die chemischen Umsetzungen nicht mit ihm Schritt zu halten vermögen. Man hat sich daher die Vorstellung gebildet, daß im Muskel ein Energiespeicher besonderer Art vorhanden sein muß (Bethe; Embden; Hill), der seinen Energieinhalt abgibt, wenn die Verkürzung einsetzt. Die nachfolgenden chemischen Vorgänge haben die Aufgabe, diesen Energiespeicher wieder aufzuladen. Bei länger dauernder Arbeit wird die Arbeitsleistung vielleicht auch unmittelbar aus den ungefähr gleichzeitig ablaufenden chemischen Umsetzungen bestritten.

a) Die chemischen Baustoffe des Muskels.

Bevor wir eine mehr ins einzelne gehende Besprechung der chemischen Vorgänge im Muskel beginnen können, müssen wir eine kurze Übersicht über die verschiedenen chemischen Bausteine des Muskels vorausschicken, da Ausführungen über den Chemismus seiner Tätigkeit nur dann verständlich sein können. Die Besprechung der Baustoffe soll sich im wesentlichen auf die Substanzen beschränken, deren funktionelle Bedeutung für die Kontraktion erkannt oder doch wenigstens wahrscheinlich ist.

1. Anorganische Bestandteile des Muskels.

Der Gehalt menschlicher und einiger tierischer Muskeln an den wichtigsten anorganischen Bestandteilen geht aus Tabelle 80 hervor.

Die besondere funktionelle Bedeutung der verschiedenen Salze für den Muskel ist weitgehend ungeklärt. Jede Zelltätigkeit ist abhängig von einem bestimmten Mischungsverhältnis der anorganischen Ionen. Davon macht der Muskel keine Ausnahme. Verbringt man einen Muskel längere Zeit in isotonische Rohrzucker- oder Traubenzuckerlösung, so wird ein Teil der Salze aus ihm extrahiert und seine Erregbarkeit erlischt (Overton).

Die Arbeitsfähigkeit kann wieder hergestellt werden durch Zusatz gewisser Mengen von Na-Salzen: *Erregbarkeit und Kontraktilität sind also an die Gegenwart von Na-Ionen gebunden.* Die Restitution ist weiterhin abhängig von der Natur des mit dem Na-Ion verbundenen Anions, sie ist durch Rhodanid am vollständigsten, durch Sulfat, Citrat oder Tartrat überhaupt nicht erreichbar (R. SCHWARZ). Die Anionen lassen sich nach ihrer Wirkungsstärke in einer Folge ordnen, die der HOFMEISTERschen Reihe

Tabelle 80. Mineralgehalt der Skeletmuskulatur. (Nach KATZ.)

Muskelart	K	Na	Fe	Ca	Mg	P	Cl
Mensch . .	0,32	0,08	0,01	0,007	0,02	0,20	0,07
Rind	0,37	0,07	0,02	0,002	0,02	0,17	0,06
Kaninchen .	0,40	0,05	0,006	0,02	0,03	0,25	0,05
Hund . . .	0,33	0,09	0,005	0,007	0,02	0,22	0,08
Frosch . . .	0,31	0,06	0,006	0,016	0,02	0,19	0,04

entspricht (s. S. 146). Nicht nur die Tätigkeit, sondern auch der Chemismus des Muskels wird durch Ionen beeinflußt. Die Ionen, die die Restitution am stärksten begünstigen, führen zu einer Abspaltung von anorganischem Phosphat aus organischen P-Verbindungen, die nichtrestitutierenden, besonders das Fluoridion, bringen anorganisches Phosphat unter Aufbau von organischen P-Verbindungen zum Verschwinden (EMBDEN und LEHNARTZ).

Wenn Na-Salze die Erregbarkeit des Muskels wiederherstellen, so wird umgekehrt seine Tätigkeit völlig gelähmt, wenn man ihn in Lösungen mit vermehrtem *Kaliumgehalt* hineinbringt. Diese Wirkung der Kaliumionen ist eigenartig, weil man auf der anderen Seite gute Gründe für die Annahme hat, daß an der Reizübertragung von cholinergischen Nerven (und die motorischen Nerven gehören zu diesen) auf ihr Erfolgsorgan, die unter Vermittlung des Acetylcholins erfolgt, Kaliumionen beteiligt sind.

Das *Magnesiumion* ist nach LOHMANN notwendig für die Phosphatabspaltung aus dem Co-Ferment der Milchsäurebildung, der Adenosintriphosphorsäure, und damit wohl auch für die Übertragung des Phosphats auf Hexose, die die Milchsäurebildung einleitet (s. S. 341f.).

Das *Calciumion* steht allem Anschein nach mit der Erregbarkeit der motorischen Nervenendigungen im Muskel in Zusammenhang.

Der *Phosphor* liegt zum weit überwiegenden Teil als Phosphat in organischer Bindung vor. Die verschiedenen organischen P-Verbindungen gehören zu den wichtigsten funktionellen Bestandteilen des Muskels (s. S. 420f.).

Das *Chlorion* dient wohl im wesentlichen zur Bindung der Kationen, soweit diese nicht, wie das überwiegend der Fall ist, durch Eiweiß oder die organischen P-Verbindungen gebunden werden.

2. Die Eiweißkörper des Muskels.

Die Hauptmenge der Trockensubstanz des Muskels, nämlich etwa 16—18% von ungefähr 20%, besteht aus Eiweißkörpern. Der größte Teil des Eiweiß, etwa 80%, ist löslich und läßt sich dem Muskel durch verdünnte Salzlösungen in geeigneter Konzentration entziehen. Die löslichen Proteine kann man in die vier Fraktionen des *Myosins, Myogens, Myoalbumins* und des *Globulin x* aufteilen (H. H. WEBER; E. C. B. SMITH). Nach erschöpfender Extraktion hinterbleibt ein unlöslicher Eiweißanteil, den man als *Muskelstroma* bezeichnet. Die Extraktion der löslichen

Fraktion gelingt am besten durch 7%ige LiCl-Lösung, die Trennung ihrer vier Anteile voneinander beruht auf der Löslichkeit oder Unlöslichkeit in Salzlösungen bestimmter Konzentration.

Das *Myosin* fällt beim Verdünnen der Lösung ohne weiteres aus (v. MURALT und EDSALL). Es gehört zu den Globulinen, unterscheidet sich aber in seinen Eigenschaften sehr wesentlich von allen anderen Globulinen. Es enthält noch etwa 10% Lipoide, anscheinend als integrierenden Bestandteil des Moleküls; da es P-frei ist, kann es sich aber nicht um Phosphatide handeln. Wahrscheinlich bildet das Myosin langgestreckte, fadenförmige Moleküle, die beim Einspritzen ihrer Lösungen in destilliertes Wasser zu Fäden erstarren. Die Fäden haben eine hohe Viscosität, sie zeigen Doppelbrechung und haben das gleiche Röntgendiagramm wie der Muskel, weisen also Krystallstruktur auf; alle diese Eigenschaften sprechen dafür, daß das Myosin der Eiweißkörper der Muskelfibrillen ist. Es ist ziemlich sicher, daß sich die Änderungen des Kolloidzustandes, die uns als Kontraktion erscheinen, am Myosin abspielen.

Das *Myogen* (v. FÜRTH) ist auch in destilliertem Wasser löslich. Es zeigt keine Doppelbrechung und hat nur eine ganz geringe Viscosität. Beim Stehen seiner Lösungen denaturiert das Myogen und wandelt sich zu dem unlöslichen *Myogenfibrin* um. Das Myogen ist wahrscheinlich der Eiweißkörper des Sarkoplasmas und deshalb an dem eigentlichen Kontraktionsvorgang nicht beteiligt.

Das *Globulin x*, das dritte der löslichen Muskelproteine, fällt bei Dialyse der salzhaltigen Lösungen der Muskeleiweißkörper zuerst aus, läßt sich aber durch Zusatz von Salzen bei ph 7—8 mehr oder weniger vollständig wieder in Lösung bringen. Auch das Globulin *x* zeigt keine Doppelbrechung, es hat eine geringe Viscosität und bildet keine spinnbaren Fäden.

Das *Myoalbumin* ist erst kürzlich entdeckt worden. Zum Unterschied von den übrigen Muskelproteinen ist es vor wie nach Säurebehandlung sowohl in Wasser als auch in Salzlösungen löslich.

Myogen und Myosin machen etwa 60% der löslichen Muskeleiweißkörper aus. In ihrer chemischen Zusammensetzung sind die Proteinfraktionen nicht charakteristisch verschieden. Wichtig ist, daß ihre I.P. im sauren Gebiet liegen, daß sie also im Muskel als Alkaliproteinate vorkommen. Der I.P. des Myogens liegt bei ph 6,3, der des Globulins *x* bei ph 5,0, der des Myosins bei ph 5,3—5,4 und der des Myoalbumins bei ph 3,0—3,5. Die exakte Bestimmung der Lage des I.P. für das Myosin ist methodisch schwierig, weil sich herausgestellt hat, daß sie nicht allein von dem herrschenden ph, sondern auch von der Anwesenheit anderer Ionen abhängt. Die Proteine können nämlich außer den H- und den OH-Ionen auch noch andere An- und Kationen binden und dadurch bei Reaktionen ausflocken, die dem eigentlichen I.P. nicht entsprechen. Bei Eiweißkörpern, die sich nur in salzhaltigen Lösungen auflösen lassen, kann demnach die Bestimmung des I.P. zu erheblichen Fehlern führen. Trotz dieser Fehlermöglichkeit sind aber bei normaler, schwach alkalischer Reaktion des Muskels die Muskelproteine überwiegend als Säuren dissoziiert. Die Eiweißkörper bilden nicht nur das Strukturgerüst des Muskels und das Substrat der Kontraktion sondern haben noch eine weitere wesentliche Aufgabe, nämlich die von Puffersubstanzen, durch deren Mithilfe Reaktionsverschiebungen während der Tätigkeit möglichst weitgehend ausgeglichen werden.

Das nach Herauslösung der löslichen Proteine übrig bleibende unlösliche Eiweiß, das Muskelstroma, ist wahrscheinlich ein Gemisch verschiedener Proteine, über deren chemische Natur noch nichts bekannt ist.

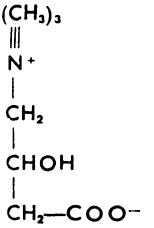
Zu den Eiweißkörpern des Muskels gehören eine Reihe von *Chromoproteiden*. Von diesen sind das Atmungsferment, die Peroxydase, die Katalase und die verschiedenen Cytochrome schon früher besprochen (s. S. 105 f.). Außerdem enthält der Muskel in wesentlich größerer Konzentration noch ein weiteres häminhaltiges Pigment, das *Myoglobin* oder *Myochrom*, das ebenso wie das Hämoglobin reversibel Sauerstoff

binden kann und auch in seinem spektralen Verhalten mit dem Hämoglobin große Ähnlichkeit hat. Durch das Myoglobin kann im Muskel stets eine bestimmte Menge von Sauerstoff in leicht verfügbarer Form gespeichert und bei eintretendem Bedarf abgegeben werden (MILLIKAN).

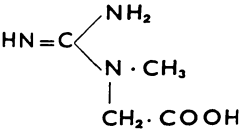
3. Stickstoffhaltige Extraktivstoffe.

Der Muskelextrakt enthält eine große Zahl von niedermolekularen N-haltigen Substanzen. Nach der Menge des Vorkommens steht unter ihnen weitaus an erster Stelle das *Kreatin,* das aber im frischen Muskel nicht in freier Form, sondern gebunden an Phosphorsäure, als *Phosphokreatin,* vorkommt und deshalb erst weiter unten besprochen werden soll. An Stelle des Kreatins, das sich im wesentlichen in der Skeletmuskulatur der Wirbeltiere findet, enthält die Muskulatur der Wirbellosen das *Arginin* (ACKERMANN und KUTSCHER) und zwar ebenfalls in Bindung an Phosphorsäure.

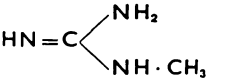
Als charakteristische Muskelextraktivstoffe sind anzusehen das *Karnosin* (GULEWITSCH) und sein Methylderivat, das *Anserin* (ACKERMANN) (s. S. 73), sowie das *Karnitin* (KRIMBERG). Das Karnitin ist nach seiner Formel das Betain einer γ-Amino-β-oxybuttersäure (γ-Butyrobetain).



Karnitin



Kreatin



Methylguanidin

Auch das gewöhnliche *Glykokollbetain* kommt im Muskel der Wirbellosen und der Fische regelmäßig vor, ist aber bisher in der Muskulatur der höheren Wirbeltiere nicht aufgefunden worden. Außer diesen vollständig methylierten Produkten sind — in erster Linie in den Muskeln der Wirbellosen — durch KUTSCHER, ACKERMANN und HOPPE-SEYLER noch zahlreiche andere methylierte N-haltige Stoffe isoliert worden, deren physiologische Bedeutung aber noch nicht bekannt ist. Von stoffwechselchemischem Interesse ist das Vorkommen von *Methylguanidin,* das möglicherweise als Vorstufe oder als Abbauprodukt des Kreatins (Methylguanidinessigsäure) anzusehen ist (s. S. 439).

Als weiterer, funktionell äußerst wichtiger Bestandteil der Muskulatur muß das *Acetylcholin* angeführt werden, das bei Reizung cholinergischer Fasern, also auch im Muskel, frei gesetzt wird und durch dessen Vermittlung die Übertragung des Reizes vom Nerven auf das Erfolgsorgan zustande kommt (Näheres s. S. 241).

Zu den funktionell wichtigen N-haltigen Bestandteilen des Muskels gehört ferner die *Muskeladenylsäure.* Auch sie soll als P-haltiger Baustein und wegen der besonderen Rolle, die sie bei der Kontraktion spielt, erst später besprochen werden. Neben der Adenylsäure finden sich im frischen Muskel andere Purinderivate höchstens in Spuren. Ermüdete und abgestorbene Muskulatur enthält dagegen als Abbauprodukte der Adenylsäure noch *Inosinsäure, Hypoxanthosin, Hypoxanthin* und *Xanthin* (s. S. 380f.).

Schließlich seien von anderen, in ihrer funktionellen Bedeutung meist noch nicht erkannten N-haltigen Substanzen erwähnt geringe Mengen von *Harnstoff, Aminosäuren* und höheren und niederen *Polypeptiden*. Unter den Polypeptiden nimmt wegen seiner Bedeutung für die Zellatmung und vielleicht auch für andere fermentative Vorgänge das *Glutathion* (s. S. 72) eine besondere Stellung ein.

4. Fette und Lipoide.

Die Frage nach dem Gehalt der Muskulatur an Fetten ist besonders deshalb von Bedeutung, weil immer wieder das Fett als eine der Energiequellen der Muskelarbeit angesehen worden ist. Die heutige Theorie der Muskeltätigkeit beruht zwar auf der Vorstellung, daß die Muskelkontraktion energetisch letzten Endes durch den Umsatz von Kohlehydraten möglich gemacht wird, aber es sprechen doch eine Reihe von Befunden dafür, daß vielleicht auch die Fette in den Prozeß der Energielieferung einbezogen werden können. Wahrscheinlich gilt das besonders dann, wenn der Kohlehydratbestand des Muskels weitgehend erschöpft oder seine Verwertung aus irgendwelchen Gründen nicht möglich ist. Im Verbande des ganzen Organismus scheinen dazu allerdings weniger die Lipoide des Muskels als die Blutlipoide herangezogen zu werden. Es ist weiterhin wichtig, daß der Muskel die beim Abbau der Fette in der Leber intermediär entstehenden Ketokörper als einziges Organ in erheblichem Umfange oxydieren kann, eine Tatsache, deren Bedeutung für den Energiewechsel des Muskels noch nicht hinreichend untersucht ist.

Der *Fettgehalt* des Muskels unterliegt großen Schwankungen, die vor allem vom Ernährungszustand abhängen, so daß diese Fette wohl als Depotfett angesehen werden müssen. Von größerer funktioneller Bedeutung ist der Gehalt des Muskels an Cholesterin und an Phosphatiden (Lecithin und Kephalin), in denen wir nach früheren Ausführungen (s. S. 161) unentbehrliche Bausteine der Muskelgrenzflächen zu erblicken haben. Besonders reich an den beiden Lipoidfraktionen ist die Herzmuskulatur.

5. Kohlehydrate, ihre Abbauprodukte und andere N-freie Substanzen.

Unter den verschiedenen Kohlehydraten des Muskels steht mengenmäßig weitaus an der Spitze das *Glykogen*. Seine Menge unterliegt aber großen Schwankungen. Die Konzentrationen sind für die Muskeln der Warmblüter und des Frosches etwa 0,5—2%. Beim Frosch sind die Schwankungen vor allem jahreszeitlich bedingt. Im Herbst und Winter findet man im allgemeinen wesentlich höhere Werte als im Frühjahr und im Sommer. Beim Warmblüter ist die Höhe des Glykogengehaltes besonders von seinem funktionellen Zustand abhängig. Der gut trainierte, arbeitsgewohnte Muskel hat nach Embden und Habs sowie Procter und Best wesentlich höhere Glykogenwerte als der untrainierte Muskel (s. auch S. 429f.). Wenn, wie weiter unten gezeigt wird, der Muskel die Energie für seine Arbeit durch den Abbau von Glykogen deckt, so ist in einer Erhöhung des Glykogengehaltes die Voraussetzung für eine wesentliche Steigerung seiner Leistungsfähigkeit zu erblicken.

Außer dem Glykogen sind im Muskel als Zwischenprodukte des Kohlehydratstoffwechsels *Dextrine, Maltose* und *Traubenzucker* in ziemlich

geringer Konzentration nachgewiesen worden. Ein wichtiges Zwischenprodukt ist weiterhin die Hexosemonophosphorsäure *Lactacidogen,* über die, da sie zu den P-haltigen Muskelbausteinen gehört, erst im folgenden Abschnitt gesprochen werden soll.

Ein Spaltprodukt des Glykogens, und zwar die Stabilisierungsstufe seines anaeroben Abbaus, ist die *Milchsäure,* die stets im Muskel gefunden wird. Auch der ganz frische Muskel enthält geringe Mengen, die etwa zwischen 0,01 und 0,02% gelegen sind. Untersucht man den Muskel erst einige Zeit nach der Entnahme aus dem Körper, so sind die Werte wesentlich höher. Sie erfahren eine weitere Erhöhung, wenn man den Muskel durch Erwärmen auf höhere Temperaturen, durch Vergiftung mit Chloroform oder anderen Stoffe in *Starre* versetzt. Auch bei der im Verlaufe des Absterbens des Muskels auftretenden *Totenstarre* hat der Muskel gewöhnlich einen hohen Milchsäuregehalt. Alle Starreformen beruhen wohl auf irreversiblen Zustandsänderungen von Muskeleiweißkörpern, vielleicht im Sinne einer Gerinnung. Man hat früher den Eintritt der Totenstarre und die Ausbildung der anderen Starren als durch den Anstieg des Milchsäuregehaltes im Muskel bedingt angesehen. Das ist aber wahrscheinlich nicht richtig, da es Starreformen gibt, bei denen der Milchsäuregehalt gar nicht erhöht ist und weiterhin auch deshalb nicht richtig, weil ein Muskel, der sehr wenig Glykogen enthält und daher nur geringe Mengen Milchsäure bilden kann, besonders leicht und rasch in Starre geht. Sehr wahrscheinlich hängt die Ausbildung der Totenstarre mit der Ammoniakbildung (s. S. 421) im Muskel zusammen.

Die höchsten Milchsäurewerte erhält man, wenn man einen Muskel zerschneidet und, in schwach alkalischen Pufferlösungen (Natriumbicarbonat oder Phosphat) suspendiert, einige Stunden bei einer Temperatur von etwa 40° aufbewahrt. Unter diesen Bedingungen kann der gesamte Glykogenbestand des Muskels zu Milchsäure aufgespalten werden. In Abwesenheit der Puffer kommt die Milchsäurebildung wegen der sich allmählich ausbildenden sauren Reaktion durch Selbsthemmung zum Stillstand. Verhindert man während der Milchsäurebildung den Zutritt von Sauerstoff, schließt also Oxydationen aus, so entspricht die gebildete Milchsäuremenge ziemlich genau dem Glykogenverlust (MEYERHOF).

Es bedeutete einen Markstein in der Erforschung des Muskelchemismus, als FLETCHER und HOPKINS zeigten, daß auch die Tätigkeit des Muskels zu einer Vermehrung der Milchsäure führt und daß zwischen der Höhe des Milchsäuregehaltes und dem Ausmaß der Tätigkeit eine gewisse Proportionalität besteht. Schließlich führt auch jede Anaerobiose — auch die des ruhenden Muskels — zu einer Vermehrung der Milchsäure. Die Menge der gebildeten Milchsäure hängt von der Dauer der Anaerobiose ab. Auch unter diesen Bedingungen entspricht die gebildete Milchsäuremenge der Menge des verschwundenen Kohlehydrats. Ohne jeden Zweifel ist also das Glykogen die Muttersubstanz der Milchsäure, jedoch nicht die unmittelbare Muttersubstanz. Die Erforschung der Rolle der Phosphorsäure beim Kohlehydratabbau führte zu der Erkenntnis, daß der Glykogenabbau über phosphorylierte Zwischenstufen, und zwar über das Lactacidogen verlaufen muß (s. S. 341 f.). Über die Rolle, die die Milchsäurebildung bei der Tätigkeit und bei anderen Veränderungen des funktionellen Zustandes des Muskels für die Entwicklung unserer Vorstellungen von den energetischen und chemischen Umsetzungen im Muskel gehabt hat, wird weiter unten gesprochen werden.

An weiteren N-freien Substanzen ist zu erwähnen der *Inosit* (s. S. 21). Über seine funktionelle Bedeutung für den Muskel ist noch nichts bekannt. Schließlich finden sich in der Muskulatur einige Säuren, die wahrscheinlich mit dem Endabbau der Kohlehydrate in Zusammenhang stehen. Es sind die *Bernsteinsäure,* die *Fumarsäure* und die *Äpfelsäure* (s. S. 350).

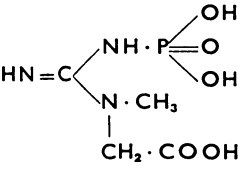
6. Die phosphorhaltigen Bausteine der Muskulatur.

Der Muskel enthält eine große Zahl von verschiedenen P-haltigen Substanzen, von denen die meisten für seinen Energieumsatz von entscheidender Bedeutung sind. Der Gesamt-P-Gehalt des Froschmuskels, für den die Verhältnisse am besten untersucht sind, beträgt etwa 0,5—0,7 % H_3PO_4. Davon ist der größte Teil durch verdünnte Säuren aus der Muskulatur extrahierbar; ein Rest von etwa 0,1 % ist nicht zu extrahieren, er entspricht dem Phosphatidgehalt. Die ungefähre Aufteilung der „säurelöslichen Phosphorsäure" auf die einzelnen Fraktionen ergibt sich aus der Tabelle 81. Dabei muß aber betont werden, daß diese Verteilung sehr erheblichen Schwankungen unterworfen ist, die vor allem davon abhängen, in welchem funktionellen Zustand der Muskel untersucht wird.

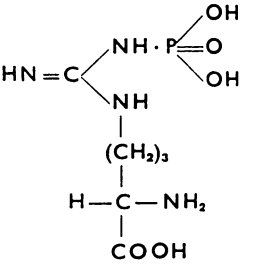
Tabelle 81. Fraktionen der säurelöslichen Phosphorsäure im Froschmuskel.

Gehalt des Froschmuskels an säurelöslicher Phosphorsäure = 0,4—0,6 % H_3PO_4. Diese verteilen sich anteilig auf die folgenden Fraktionen	
o-Phosphorsäure	15%
Phosphokreatin	50%
Pyrophosphorsäure	22%
Adenylsäure	11%
Hexosemonophosphorsäure	5%

Das *Phosphokreatin (Kreatinphosphorsäure),* zuerst von FISKE und SUBBAROW sowie von EGGLETON und EGGLETON isoliert, ist also mengenmäßig die Haupt-P-Fraktion des Wirbeltiermuskels. An seiner Stelle enthält der Muskel der Wirbellosen die *Argininphosphorsäure* (MEYERHOF und LOHMANN; NEEDHAM). Die beiden Substanzen sind völlig analog gebaut und können zu der Gruppe der *Guanindinophosphorsäuren* zusammengefaßt werden. Sie werden auch, da sie leicht unter Abspaltung von Phosphorsäure zerfallen, als *Phosphagene* bezeichnet. Dieser Zerfall erfolgt bei jeder Kontraktion des Muskels; der Umfang entspricht dem Ausmaß der Tätigkeit. Während der einer Tätigkeitsperiode folgenden Erholungsperiode kommt es unter aeroben Bedingungen zu einer vollständigen, unter anaeroben Bedingungen zu einer teilweisen Resynthese der Guanidinophosphorsäuren aus Phosphorsäure und dem substitutierten Guanidinrest. Die Spaltung der Guanidinophosphorsäuren ist also eine reversible Reaktion. Die beim Zerfall des Phosphokreatins frei werdende o-Phosphorsäure ist nur zum Teil als solche nachweisbar, zu einem Teil wird sie in organische Bindung, und zwar in Lactacidogen übergeführt.



Kreatinphosphorsäure



Argininphosphorsäure

Zwischen dem Gehalt eines Muskels an Glykogen und an Phosphokreatin besteht nach BRENTANO und RIESSER ein in seinem Wesen noch nicht erkannter Parallelismus, so daß gewöhnlich das Verhältnis von Glykogen zu Phosphokreatin im Muskel konstant ist.

Das *Lactacidogen* (Formel s. S. 21) wurde als Baustein der Muskulatur von EMBDEN und LAQUER aufgefunden. Nachdem es zuerst als Hexosediphosphorsäure angesehen wurde, ist es später von EMBDEN und ZIMMERMANN als Hexosemonophosphorsäure erkannt worden. Eine Hexosediphosphorsäure als Bestandteil des frischen Muskels konnte bisher nicht isoliert werden, trotzdem unsere heutigen Vorstellungen vom Abbau der Kohlehydrate eine solche Verbindung als unmittelbare Vorstufe für den Zerfall des Hexosemoleküls annehmen (s. S. 339f.). Bei einer Unterbrechung des normalen Abbauweges der Kohlehydrate, wie sie etwa durch Vergiftung eines Muskels mit Natriumfluorid oder den Salzen der Halogenessigsäuren (Monobrom- und Monojodessigsäure) bewirkt wird, häuft sich auch tatsächlich Hexosediphosphorsäure in großen Mengen im Muskel an.

Das Lactacidogen war der erste phosphorsäurehaltige Baustein des Muskels, der in seiner chemischen Natur erkannt wurde, und da man in ihm die unmittelbare Vorstufe der Milchsäure sah, suchte man seine Spaltung im Verlaufe der Kontraktion, bei der ja eine Bildung von Milchsäure erfolgt, an Hand einer Vermehrung der o-Phosphorsäure zu erweisen. In der Tat kommt es unter bestimmten Voraussetzungen bei der Kontraktion zu einem Zerfall des Lactacidogens, oft tritt aber auch eine Vermehrung ein. Aus diesem gegensätzlichen Verhalten wird deutlich, daß der Zerfall des Lactacidogens kaum von grundsätzlicher Bedeutung für die Auslösung der Kontraktion sein kann; seiner Rolle als Zwischenprodukt des Kohlehydratumsatzes widersprechen diese Befunde aber keineswegs. Ein Zwischenprodukt muß, wenn es seine Aufgabe erfüllen soll, rasch zerfallen, aber auch rasch gebildet werden können, ein Zerfall braucht also bilanzmäßig gar nicht sehr groß zu sein und wird vielleicht sogar vermißt. Es ist fernerhin verständlich, daß unter Bedingungen, die einen erhöhten Kohlehydratumsatz erfordern, auch die Substanz sich anreichern kann, über die der Umsatz verläuft. Dazu kommt noch, daß nach DEUTICKE durch die Anhäufung der Milchsäure, die mit länger dauernder Arbeitsleistung verbunden ist, eine Synthese von phosphorsäurehaltigen Zwischenprodukten des Kohlehydratstoffwechsels (Glycerinphosphorsäure und Phosphoglycerinsäure und wahrscheinlich auch ihrer Vorstufe, der Hexosediphosphorsäure) ausgelöst wird.

Die *Adenylsäure* (EMBDEN und ZIMMERMANN) und die *Pyrophosphorsäure* (LOHMANN) kommen im frischen Muskel immer zu *Adenosintriphosphorsäure* oder *Adenylpyrophosphorsäure* (Formeln s. S. 91f.) vereinigt vor (FISKE und SUBBAROW; LOHMANN). der frische Muskel enthält also weder freie Adenylsäure noch freie Pyrophosphorsäure. Nach neuen Untersuchungen ist es wahrscheinlich, daß anorganische Pyrophosphorsäure im Muskel überhaupt nicht vorkommen kann. Bei der Kontraktion wird zwar aus Adenylpyrophosphorsäure Phosphorsäure abgespalten, aber nicht als Pyrophosphorsäure, sondern als o-Phosphorsäure. Die Adenylsäure, die dabei entsteht, nicht die Adenylpyrophosphorsäure selber, wird im Muskel des Warmblüters und des Frosches durch eine spezifische Desamidase (s. S. 270) unter Abspaltung von Ammoniak in Inosinsäure umgewandelt. EMBDEN sah in der Ammoniakbildung einen wesentlichen, mit der Auslösung der Kontraktion verbundenen Vorgang. Nach LOHMANN muß das zweifelhaft sein, weil in der Krebsmuskulatur aus Adenylpyrophosphorsäure unter Abspaltung nur eines Phosphorsäuremoleküls Adenosindiphosphorsäure entsteht, die fermentativ nicht desaminierbar ist. Überdies fehlt dem Krebsmuskel auch das Ferment für die Desaminierung der Adenylsäure, er bildet bei seiner Kontraktion also überhaupt kein Ammoniak. Da nicht anzunehmen ist, daß in der quergestreiften Muskulatur verschiedener Tierarten die wirklich

wesentlichen, mit der Kontraktion verbundenen, chemischen Vorgänge prinzipiell verschieden sind, erscheint damit auch die ursächliche oder notwendige Bedeutung der Ammoniakbildung für die Kontraktion als fraglich. Allem Anschein nach erfolgt auch im Warmblütermuskel die Phosphorsäureabspaltung aus Adenosintriphosphorsäure über Adenosindiphosphorsäure, also in zwei Stufen. Eine Ammoniakbildung wird immer nur dann nachweisbar, wenn die Rephosphorylierung der Adenylsäure zu Adenosintriphosphorsäure nicht mehr vollständig ist (PARNAS). Sie erreicht deshalb auch mit zunehmender Ermüdung immer höhere Werte und eine ganz erhebliche Vermehrung ist mit dem Eintritt der Starre verbunden. Ebenso wie aus Phosphokreatin, Lactacidogen und Adenosintriphosphorsäure Phosphorsäure abgespalten wird, können diese Verbindungen auch wieder aufgebaut werden, indem durch im nächsten Abschnitt zu beschreibende Reaktionskoppelungen Phosphorsäure wieder angelagert wird. Erst nach länger fortgesetzter Arbeit wird der Wiederaufbau der Adenylpyrophosphorsäure ebenso wie der des Phosphokreatins unvollständig.

b) Die Verknüpfung der chemischen Vorgänge bei der Muskelkontraktion.

In dem ersten Abschnitt dieses Kapitels sind eine Reihe von Substanzen aufgeführt worden, die bei der Tätigkeit des Muskels zerfallen und unter günstigen Bedingungen noch während ihrer Fortdauer oder im unmittelbaren Anschluß an sie wieder aufgebaut werden. Einige dieser Aufbauvorgänge verlaufen — wenigstens teilweise — sogar unter anaeroben Bedingungen. Das gilt für den Aufbau des Phosphokreatins, des Lactacidogens und der Adenylpyrophosphorsäure. Eine Ausnahme macht die Milchsäure. Sie verschwindet unter anaeroben Bedingungen nicht, unter aeroben Bedingungen wird sie zum kleineren Teil verbrannt, zum größeren, aber nicht vollständig, zu Glykogen wieder aufgebaut. Im intakten Organismus vollzieht sich die Verbrennung und die Resynthese der Milchsäure auch nur zu einem sehr kleinen Betrage in der Muskulatur, zum weitaus größeren, vielleicht sogaraussch ließlich, in anderen Organen, vor allem in der Leber (s. S. 386). Jedenfalls ergibt sich in der Bilanz, daß nach einer bestimmten Arbeitsleistung von allen Substanzen, die im Verlaufe der Muskeltätigkeit zerfallen, die meisten mehr oder weniger vollständig noch während der Tätigkeit oder im unmittelbaren Anschluß an sie wieder aufgebaut worden sind und daß allein das Glykogen eine Verminderung erfahren hat, deren Ausmaß dem Grade der Tätigkeit proportional ist. *Danach ist im isolierten Muskel die Arbeitsleistung letzten Endes auf Kosten der bei der Aufspaltung des Glykogens gewonnenen Energie erfolgt.*

Bei jeder Tätigkeit des Muskels wird ein Teil der freigesetzten chemischen Energie in äußere Arbeit umgewandelt, ein Teil geht als Wärme verloren. A. V. HILL und seine Mitarbeiter (vor allem W. HARTREE) haben Methoden ausgearbeitet, um die Wärmebildung bei der Kontraktion exakt zu messen und darüber hinaus auch ihren zeitlichen Verlauf zu verfolgen. Dabei hat sich herausgestellt, daß die Wärmebildung in zwei voneinander getrennte Phasen zerfällt, eine *initiale und eine verzögerte Wärmebildung.* Die initiale Wärme deckt sich zeitlich etwa mit der Dauer der Kontraktion, sie ist unter aeroben und unter anaeroben Versuchsbedingungen gleich groß, kann also nicht oxydativen Ursprungs sein. Die verzögerte Wärmebildung erfolgt dagegen erst in der auf die

Tätigkeit folgenden Erholungsphase. Sie ist unter anaeroben Bedingungen nur ziemlich geringfügig, unter aeroben Bedingungen ist sie jedoch von gleicher Größenordnung wie die initiale Wärme oder übertrifft sie sogar. Es liegt nahe, die initiale Wärmebildung auf diejenigen energieliefernden Prozesse zu beziehen, die sich während der Tätigkeit abspielen, die aerobe Erholungswärme dagegen auf oxydative Erholungsprozesse, wahrscheinlich also auf die unter Sauerstoffverbrauch erfolgende oxydative Beseitigung der Milchsäure. Auch die initiale Wärme ist zunächst auf die Exothermie der Milchsäurebildung aus Kohlehydraten und die Wärmebildung aus der Neutralisation der Milchsäure durch die Alkaliionen des Muskels bezogen worden (HILL und MEYERHOF). Gleichzeitig sah man in der Milchsäurebildung den die Kontraktion auslösenden chemischen Vorgang.

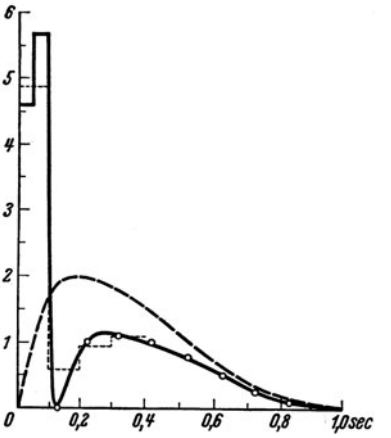


Abb. 85. Einzelzuckung des Froschsartorius bei 0°. *Ordinate:* Initiale Wärmebildung pro sec. *Abszisse:* Zeit in sec. *Ausgezogene Kurve:* Zeitlicher Verlauf der Wärmebildung. *Gestrichelte Linie:* Isometrische Spannungskurve. (Nach HARTREE.)

Diese Theorie hat sich als unhaltbar erwiesen; denn es wurde gezeigt, daß ein Muskel Arbeit leisten kann, ohne daß er dabei Milchsäure bildet. Das ist z. B. der Fall, wenn man ihn mit Monojod- oder Monobromessigsäure vergiftet (LUNDSGAARD). Diese Vergiftung führt nach einiger Zeit zur Ausbildung einer Starre. Bevor sich die Starre ausbildet, kann der Muskel aber noch eine beschränkte Zahl von Kontraktionen ausführen, die sich in keiner Weise von den Kontraktionen eines normalen Muskels unterscheiden. Trotz dieser Arbeitsleistung findet man keine Vermehrung der Milchsäure im Muskel. Der zweite Befund, der mit der Erklärung der Wärmebildung und ihres Verlaufes allein aus der Milchsäurebildung nicht vereinbar ist, betrifft ihren zeitlichen Ablauf. Wenn die Wärmebildung allein auf die Entstehung und die Neutralisation der Milchsäure zurückginge, müßte ihr zeitlicher Verlauf dem der Milchsäurebildung parallel gehen. Die Abb. 85 zeigt nach einem Versuch von HARTREE den zeitlichen Verlauf der Wärmeentwicklung bei einer Einzelzuckung des Froschmuskels. Danach spielt sich die Hauptwärmebildung in einem Zeitraum ab, in dem die Kontraktionskurve noch nicht ihr Maximum erreicht hat; dann folgt, wenn die Höhe der Kontraktion erreicht ist, eine Periode stark herabgesetzter oder sogar gänzlich fehlender Wärmebildung, und erst die Erschlaffung ist wieder von der Entstehung neuer Wärmemengen begleitet. In ganz entsprechender Weise verläuft auch die

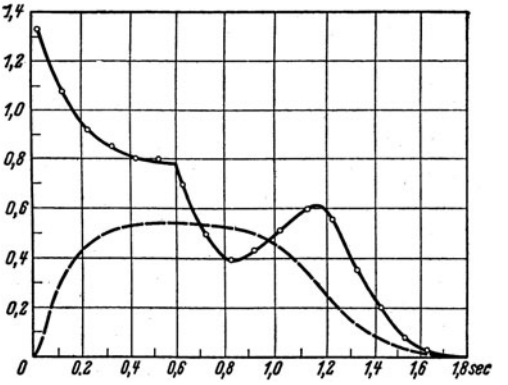


Abb. 86. Tetanus des Froschsartorius von 0,6 sec Dauer bei 0°. *Ordinate:* Initiale Wärmebildung pro sec. *Abszisse:* Zeit in sec. *Ausgezogene Linie:* Zeitlicher Verlauf der Wärmebildung. *Gestrichelte Linie:* Isometrische Spannungskurve. (Nach HARTREE.)

Wärmebildung bei tetanischer Reizung (s. Abb. 86) mit dem alleinigen Unterschied, daß hier auch die Unterhaltung der Kontraktion (Plateau der Zuckungskurve) mit einer Wärmebildung verbunden ist, die allerdings geringer ist als die mit der Entwicklung und dem Verschwinden der Spannung verbundenen Wärmelieferungen. Wohlgemerkt zeigen diese Kurven nur das Verhalten der initialen Wärme, und es ergibt sich, daß die initiale Wärmebildung mit dem Aufhören der Kontraktion ebenfalls ihr Ende erreicht; sie ist also wirklich als Ausdruck der wärmeliefernden Vorgänge anzusehen, die sich während der Dauer der Verkürzung oder der Anspannung im Muskel abspielen.

Wie verhält es sich nun mit der Milchsäurebildung? Es ließ sich zeigen, daß sie nicht mit dem Ende der Kontraktion ihr Ende findet, sondern die Zuckung noch um eine geraume Zeit überdauert (EMBDEN und LEHNARTZ), so daß ein sehr erheblicher Teil der Milchsäurebildung, die man als Folge einer Kontraktion ansehen muß, nicht während der Zuckung sondern nach ihrem Abschluß stattgefunden haben muß: es gibt eine *„verzögerte Milchsäurebildung"*. Die Befunde der verzögerten Milchsäurebildung und der Kontraktion ohne jede Milchsäurebildung bei der Halogenessigsäurevergiftung schließen aus, daß die Milchsäurebildung der Anstoß für die Verkürzung des Muskels und die primäre Energiequelle für die von ihm geleistete Arbeit ist. Diese Folgerungen stehen nicht im Gegensatz zu den Ergebnissen der Wärmemessungen; denn diese geben nur Aufschluß darüber, daß sich im Muskel Vorgänge abspielen, die in der Bilanz Wärme frei machen, sie geben auch Aufschluß darüber, in welcher Weise diese Wärmebildung zeitlich verteilt ist, sie lassen aber völlig im Dunkeln, aus welchen Quellen sie stammt.

Wenn also die Milchsäurebildung nicht die unmittelbare Quelle der Muskelenergie ist, so müssen für sie andere exotherm verlaufende chemische Prozesse oder gar energieliefernde Prozesse ganz anderer Art herangezogen werden. Nun kennen wir in der Tat mit der Spaltung des Phosphokreatins in Phosphorsäure und in Kreatin und mit dem Zerfall der Adenosintriphosphorsäure in Adenylsäure und in Phosphorsäure zwei weitere, mit der Muskelkontraktion verbundene, exotherm verlaufende chemische Spaltungen (MEYERHOF und LOHMANN). Wenn aber diese Spaltungen, wie oben ausgeführt wurde, reversible Reaktionen sind und ihre Reversion, wie das unter günstigen Bedingungen ziemlich lange der Fall ist, vollständig verläuft, so muß für den Wiederaufbau der zerfallenen Substanzen mindestens die gleiche Energiemenge zur Verfügung gestellt werden, wie bei ihrem Zerfall frei geworden ist. Wenn die Spaltung eine exotherme Reaktion ist, so muß die Synthese ein endothermer Vorgang sein, und es liegt sehr nahe anzunehmen, daß die verschiedenen energieliefernden Prozesse, deren Zusammenhang mit der Muskelkontraktion erwiesen werden konnte, in einer bestimmten zeitlichen Folge und in einer bestimmten inneren Abhängigkeit voneinander sich vollziehen. Das geht z. B. auch daraus hervor, daß in dem gleichen Zeitraum, in dem die verzögerte Milchsäurebildung und die verzögerte Wärmebildung bei der anaeroben Kontraktion stattfinden, ein Wiederaufbau des zerfallenen Phosphokreatins erfolgt. Man darf schließen, daß die Milchsäurebildung durch ihre Exothermie die Energie für die Endothermie des Phosphokreatinwiederaufbaus bereitstellt, und man darf daraus weiter schließen, daß bei der Kontraktion die Phosphokreatinspaltung zeitlich der Milchsäurebildung vorangeht. Die verzögerte Wärmebildung ist wohl der Ausdruck dafür, daß die Resynthese des Phosphokreatins mit einem gewissen Energieverlust verbunden ist.

Weniger durch Versuche am intakten Muskel als durch Untersuchungen an Muskelpreßsäften oder -extrakten, also an Lösungen der Muskelfermente, haben sich die inneren Beziehungen zwischen dem Stoffwechsel der verschiedenen Substanzen, die bei der Muskeltätigkeit umgesetzt werden, d. h. seiner „Tätigkeitssubstanzen", aufklären lassen. Dabei ist die wichtige Erkenntnis gewonnen worden, daß das verbindende Glied aller der verschiedenen Prozesse Phosphorsäureübertragungen, d. h. Abspaltung oder Anlagerung von Phosphorsäure sind. Aus der gegenseitigen Abhängigkeit der Phosphorylierungen und Dephosphorylierungen läßt sich heute ein fast vollständiges Bild von der zeitlichen Folge entwerfen, in der die chemischen Vorgänge im arbeitenden Muskel ablaufen.

Bei alkalischer Reaktion vollzieht sich im Preßsaft (LEHNARTZ) und im Muskelextrakt (MEYERHOF und LOHMANN) eine überaus rasch verlaufende Synthese von Phosphokreatin aus Kreatin und o-Phosphorsäure. Eine Phosphokreatinsynthese tritt auch ein bei Zusatz von Muskeladenylsäure — nicht aber von Hefeadenylsäure — sie ist dann jedoch viel geringfügiger, weil ein Teil der Phosphorsäure sich mit Adenylsäure zu Adenosintriphosphorsäure vereinigt. Eine weitere Aufklärung dieser Reaktionen und ihres inneren Zusammenhanges haben Versuche von LOHMANN erbracht, aus denen hervorgeht, daß im Muskelextrakt eine Spaltung von Phosphokreatin nur dann erfolgen kann, wenn der Extrakt Adenylsäure oder Adenosintriphosphorsäure enthält. Die enzymatische Aufspaltung der Kreatinphosphorsäure verläuft als gekoppelte Reaktion mit der gleichzeitigen Synthese von Adenosintriphosphorsäure aus Adenylsäure und der beim Zerfall des Phosphokreatins freigewordenen Phosphorsäure. Danach muß der Phosphokreatinspaltung die Spaltung der Adenosintriphosphorsäure zeitlich vorausgehen. Der Zusammenhang ergibt sich aus den beiden Gleichungen:

a) Adenosintriphosphorsäure = Adenylsäure + 2 Phosphorsäure,

b) Adenylsäure + 2 Kreatinphosphorsäure = Adenosintriphosphorsäure + 2 Kreatin.

Wahrscheinlich vollzieht sich, wie schon früher angedeutet (s. S. 345), der Zerfall der Adenosintriphosphorsäure in zwei Stufen, indem die beiden Phosphorsäuremoleküle nacheinander abgespalten werden. Der Sinn der LOHMANNschen *Reaktion* wird dadurch nicht berührt. Die Wirkung der Adenosintriphosphorsäure ist eine katalytische, d. h. geringe Mengen von Adenosintriphosphorsäure können große Mengen von Phosphokreatin umsetzen.

Für die Aufklärung des inneren Zusammenhanges der Phosphatübertragungen ist noch eine zweite Reaktion von größter Wichtigkeit, die von PARNAS entdeckt wurde. Die PARNASsche *Reaktion* bringt den Wiederaufbau des Phosphokreatins dem Verständnis näher. Ihr Mechanismus geht aus den beiden folgenden Gleichungen hervor:

a) Adenylsäure + 2 Phosphobrenztraubensäure = Adenosintriphosphorsäure + 2 Brenztraubensäure,

b) Adenosintriphosphorsäure + 2 Kreatin = 2 Kreatinphosphorsäure + Adenylsäure.

Die LOHMANNsche Reaktion erklärt die Spaltung, die PARNASsche die Synthese des Phosphokreatins. Beide Reaktionen werden durch die katalytische Wirkung von Adenosintriphosphorsäure bzw. von Adenylsäure ermöglicht. Fügen wir noch hinzu, daß Adenosintriphosphorsäure die bei ihrem Zerfall nach der LOHMANNschen Reaktion frei werdende Phosphorsäure auf Kohlehydrate übertragen kann und damit durch die Bildung von Hexosephosphorsäure den Kohlehydratabbau einleitet (s. S. 341f.), so finden wir eine umfassende Erklärung für ihre Co-Fermentwirkung, die eben in der Phosphatübertragung bei diesen drei Reaktionen besteht. Es wird weiterhin klar, wie im normalen Muskel durch die Spaltung

der Adenosintriphosphorsäure, der nach unseren bisherigen Kenntnissen zeitlich frühsten chemischen Reaktion bei der Kontraktion, alle übrigen chemischen Prozesse: die Spaltung des Phosphokreatins, seine Resynthese sowie die der Adenosintriphosphorsäure und der Zerfall des Glykogens zu Milchsäure unter intermediärer Phosphorylierung zwangsläufig in Gang gesetzt werden. Der Zusammenhang der einzelnen Reaktionen ist in der Abb. 87 nochmals schematisch dargestellt. Aus dieser Darstellung ist auch ersichtlich, daß der Kohlehydratabbau eigentlich auf einem Nebenweg liegt, und es wird verständlich, daß bei der Halogenessigsäurevergiftung, bei der dieser Nebenweg unterbrochen ist, der Muskel doch noch in beschränktem Umfange Arbeit leisten kann. Allerdings ist die Resynthese der Kreatinphosphorsäure, wie ebenfalls aus dem Schema klar wird, von dem ungestörten Ablauf des Kohlehydratabbaus abhängig. Wenn durch die Vergiftung mit Halogenessigsäure die Entstehung von Phosphobrenztraubensäure verhindert wird, fehlt die Phosphatquelle für den Wiederaufbau des Phosphokreatins und die Fähigkeit zur Kontraktion muß mit der Erschöpfung des Bestandes an Phosphokreatin bald aufhören.

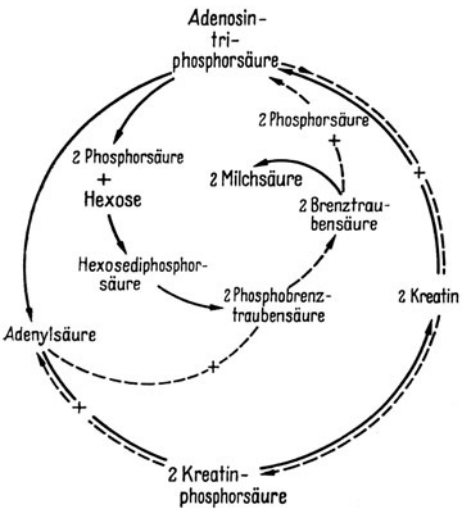
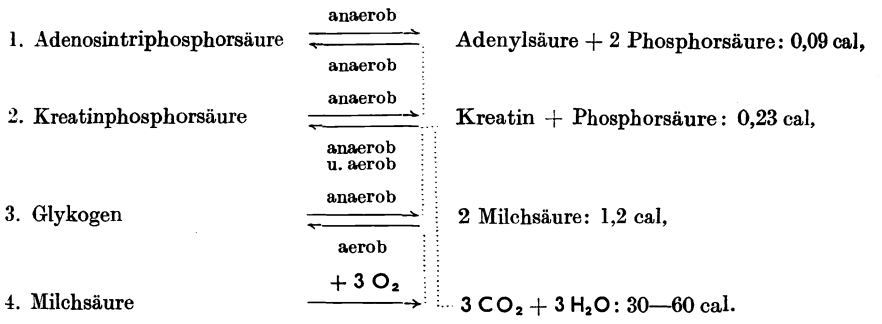


Abb. 87. Zusammenhang der chemischen Prozesse bei der Muskelkontraktion. Fett gedruckt sind die Ausgangs- bzw. Endprodukte. *Der große äußere Kreis* stellt die LOHMANNsche Reaktion vor, der *gestrichelte Kurvenverlauf* die PARNASsche Reaktion. *Der ausgezogene innere Kurvenzug* den Kohlehydratstoffwechsel.

Neben den chemischen Zusammenhängen dieser Reaktionen müssen noch kurz die energetischen erörtert werden. Die primäre chemische Reaktion, die Spaltung der Adenosintriphosphorsäure, verläuft exotherm; ebenso sind exotherm die Spaltung der Kreatinphosphorsäure und die Bildung der Milchsäure aus Kohlehydrat. Die Resynthese der Adenosintriphosphorsäure wird durch die Spaltung des Phosphokreatins energetisch ermöglicht und die Resynthese des Phosphokreatins durch die Milchsäurebildung. Die Resynthese der Adenosintriphosphorsäure ist auch unter anaeroben Bedingungen für die Dauer einer ziemlich erheblichen Arbeitsleistung vollständig möglich, die Resynthese des Phosphokreatins gelingt dagegen unter anaeroben Bedingungen nur unvollständig, bei Gegenwart von Sauerstoff, also beim Ablauf oxydativer Vorgänge, ist auch sie quantitativ. Eigenartigerweise führt die PARNASsche Reaktion zunächst zum Auftreten einer Wärmeschuld, d. h. bei der Spaltung der Phosphobrenztraubensäure wird weniger Wärme frei als zum Aufbau der Kreatinphosphorsäure nötig ist, die Wärmebilanz ist also negativ. Die Wärmeschuld tritt nur intermediär auf und wird durch überschüssige Milchsäurebildung bzw. durch Oxydation der Milchsäure abgedeckt; immerhin läßt sie sich bei der thermoelektrischen Wärmemessung erkennen.

Die zeitliche Folge und der innere Zusammenhang der einzelnen Reaktionen sowie den Energievorrat der verschiedenen Tätigkeitssubstanzen, die 1 g Froschmuskel enthält, lassen sich nach LOHMANN etwa folgendermaßen schematisch wiedergeben:



In 1 g Froschmuskel ist danach soviel Adenosintriphosphorsäure enthalten daß bei ihrem Zerfall 0,09 cal gebildet werden können. Der vollständige Zerfall der in 1 g Muskel enthaltenen Kreatinphosphorsäure würde 0,23 cal liefern. Wenn der Muskel anaerob arbeitet, hört die Erregbarkeit und die Kontraktionsfähigkeit bei einem Milchsäuregehalt von 0,4% (Tätigkeitsmaximum) auf, dem entspricht eine Wärmebildung von 1,2 cal pro Gramm Muskel. Unter aeroben Bedingungen wird die Milchsäure dagegen verbrannt, und es kann der ganze Energieinhalt des Glykogens für die Muskeltätigkeit nutzbar gemacht werden, wobei bei einem Glykogengehalt von 0,5—1,0% 30—60 cal gewonnen werden können. Diese Zahlen zeigen deutlich die Funktion des Glykogens als Energiespeicher. Bei der Halogenessigsäurevergiftung wird nur die Energie aus den Reaktionen 1 und 2, bei anaerober Tätigkeit dazu noch die aus 3 ausgenutzt.

In diesem Zusammenhang ist die Frage zu erörtern, ob die Adenosintriphosphorsäurespaltung als die zeitlich früheste der bisher bekannten, unter Energiefreisetzung verlaufenden chemischen Reaktionen bei der Kontraktion wirklich die Energie liefert, die während der zugehörigen Kontraktion als Arbeit und als Wärme in die Erscheinung tritt. Es bestehen gute Gründe für die Vorstellung, daß *alle* energiegetönten chemischen Vorgänge, die die Kontraktion begleiten, nur Restitutionsvorgänge sind und daß die Energielieferung primär gar nicht aus chemischen Quellen sondern aus exothermen Reaktionen ganz anderer Art erfolgt. Als solche sind von EMBDEN mit Energieabgabe verbundene, in ihrem Wesen noch unbekannte Zustandsänderungen an den Muskelkolloiden, wahrscheinlich also an den Eiweißkörpern, angesehen worden. BETHE hat schon frühzeitig die Kontraktion des Muskels mit der Entspannung einer Feder verglichen und den chemischen Vorgängen die Wiederanspannung dieser Feder zugeschrieben; im Prinzip ähnliche Vergleiche sind auch von anderen Forschern geprägt worden. Es ist heute noch nicht zu entscheiden, ob der ursprüngliche, der primäre Energiespeicher, chemischer oder physiko-chemischer Natur ist. Angesichts der außerordentlichen Geschwindigkeit, mit der die Zuckung mancher Muskeln, besonders der Insektenmuskeln abläuft, haben Vorstellungen, die in allen chemischen Prozessen lediglich Erholungsreaktionen sehen, von vornherein vielleicht die größere Wahrscheinlichkeit. Damit ist aber auch klar, daß man heute nicht mehr eine der bekannten energieliefernden chemischen Reaktionen, es sei denn die Spaltung der Adenosintriphosphorsäure in Phosphorsäure und Adenylsäure, für die Auslösung der Kontraktion verantwortlich machen kann. Wie schon mehrfach erwähnt (s. S. 241, 414), könnte die Auslösung der Kontraktion vielleicht aber durch Freisetzung von Acetylcholin erfolgen; das ist aber kein energieliefernder Vorgang.

Die vorstehenden Ausführungen über den Stoffwechsel des Muskels, insbesondere über die Reaktionskoppelungen, beziehen sich fast ausschließlich auf Versuche an isolierten Muskeln, an Muskelpreßsäften oder Muskelextrakten, sie vermitteln uns demzufolge auch nur eine Vorstellung davon, wie der Stoffwechsel des isolierten Muskels unter mehr oder weniger anaeroben Bedingungen verlaufen *kann*, sie besagen aber nichts darüber, ob er sich auch in einem Muskel, der im Verbande des Organismus tätig ist, so vollziehen *muß*. Wir wissen, daß isolierte Muskeln, ganz besonders aber Muskeln im Körper, arbeiten können, ohne daß dabei eine Milchsäure-

bildung nachweisbar wird. Dies ist vielmehr erst der Fall, wenn die Arbeitsleistung so intensiv wird, daß die Sauerstoffversorgung für einen oxydativen Abbau der Kohlehydrate oder anderer Brennstoffe des Muskelstoffwechsels unzureichend wird. Eine Erklärung für einen Abbau der Kohlehydrate ohne Milchsäurebildung liefern vielleicht die S. 347ff. geschilderten Reaktionen. Daß außer den Kohlehydraten auch andere Brennstoffe umgesetzt werden müssen, geht klar daraus hervor, daß selbst der isolierte Muskel immer einen R.Q. hat, der deutlich kleiner als 1,0 ist. Es ist also anzunehmen, daß der Muskel außer Kohlehydraten auch in gewissem Umfange Fette umsetzen kann. Der exakte Beweis dafür fehlt aber noch. Dagegen weiß man, daß die Ketonkörper, die beim Abbau der Fette in der Leber entstehen und dort nur schlecht weiter oxydiert werden, vom Muskel mit Leichtigkeit umgesetzt werden.

Wir wissen, daß der im Organismus angestrengt tätige Muskel an das Blut große Mengen von Milchsäure abgibt, daß er also offenbar gar nicht oder nur in sehr bescheidenem Umfange in der Lage ist, durch die auf S. 347 besprochene Koppelung zwischen Verbrennung von Milchsäure (oder von Kohlehydrat) mit Aufbauvorgängen seinen Glykogenbestand zu ergänzen. Dieser muß also mit fortschreitender Arbeitsleistung kleiner und kleiner werden und da der normale Muskel Milchsäure nur langsam verbrennen kann, müßte er bald wegen Erschöpfung seiner Energiereserven arbeitsunfähig werden, wenn nicht auf anderem Wege eine Nachlieferung von Energie von außen erfolgte. Dies ist aber der Fall. Das Energiereservoir, das dem Organismus zu diesem Zwecke zur Verfügung steht, ist der Glykogenvorrat der Leber. Es ist im intakten Organismus der Kohlehydratstoffwechsel des Muskels nicht von dem der Leber zu trennen. Durch Abbau ihres Glykogens regelt die Leber den Zuckergehalt des Blutes; der Muskel entnimmt schon im ruhenden Zustande dem Blute gewisse Mengen von Zucker, weil die Erhaltung seines Funktionszustandes nur durch einen steten Energieaufwand möglich ist. Bei der Tätigkeit wird die Beanspruchung des Blutzuckers wegen des erheblich gesteigerten Energieumsatzes natürlich viel größer. Ob nun der vom Muskel aufgenommene Blutzucker direkt oder auf dem Wege über das Muskelglykogen umgesetzt wird, ist eine unentschiedene Frage. Die Milchsäure, die der Muskel bei vorwiegend anaerober Tätigkeit an das Blut abgibt, kann er nur unter Mitwirkung der Leber wieder verwerten. Die Leber baut sie (wahrscheinlich indem ein Teil verbrennt und die Energie für den Wiederaufbau des Restes liefert, s. S. 347) zu Glykogen auf und dieses kann dem Muskel auf dem Wege über den Blutzucker wieder zur Verfügung gestellt werden. Es vollzieht sich somit der schon früher besprochene „Kreislauf der Kohlehydrate" zwischen Muskel und zwischen Leber. Die Verhältnisse bei der Muskeltätigkeit haben eine außerordentliche Ähnlichkeit mit den Veränderungen des Kohlehydratstoffwechsels, die durch das Adrenalin bewirkt werden (s. S. 203f.). Der Schluß liegt nahe, daß an den chemischen Vorgängen, die sich bei der Muskeltätigkeit abspielen, das Adrenalin mitbeteiligt ist.

c) Kolloidchemische Vorgänge bei der Muskelkontraktion.

Der Kontraktionsvorgang vollzieht sich an einem Substrat von kolloidaler Natur, wahrscheinlich, wie schon oben gesagt (s. S. 416), an dem Eiweißkörper Myosin, so daß wahrscheinlich bei einer länger dauernden Tätigkeit Änderungen im Kolloidzustand des Myosins sich ausbilden müssen.

Ferner ist zu erwarten, daß sich Zustandsänderungen auch an denjenigen Kolloiden, wahrscheinlich also wiederum an Eiweißkörpern, abspielen müssen, an die die fundamentalen fermentativen Prozesse des Muskelstoffwechsels gebunden sind, die die Kontraktion begleiten. Tatsächlich lassen sich Kolloidzustandsänderungen im Gefolge der Muskeltätigkeit in verschiedener Weise dartun. Nach Zusatz von Natriumfluorid zu zerschnittener Muskulatur läßt sich der intermediäre Kohlehydratstoffwechsel unterbrechen, so daß es zu einer Anhäufung von Hexosediphosphorsäure bzw. ihrer Dismutationsprodukte, der Phosphoglycerinsäure und der Glycerinphosphorsäure, kommt (s. S. 339). Die Wirkung des Fluorids läßt sich am einfachsten an der Abnahme der (freien und der aus Phosphokreatin abspaltbaren) o-Phosphorsäure im Muskel erkennen. Diese Fähigkeit, unter der Wirkung von Natriumfluorid phosphorsäurehaltige Zwischenprodukte des Kohlehydratstoffwechsels zu synthetisieren, geht dem Muskel mehr und mehr verloren, wenn man ihn vor dem Zusatz des Fluorids kürzere oder längere Zeit liegen läßt, und zwar deshalb, weil während dieser Lagerung die Kolloide, an die die Fermentwirkung gebunden ist oder die das Ferment begleiten, durch „Alterung" verändert werden. Eine solche auf Alterung der Muskeleiweißkörper zu beziehende Abnahme der „Synthesefähigkeit" beobachtet man aber nicht nur beim allmählichen Absterben sondern auch als Folge einer größeren Arbeitsleistung des Muskels. In einem Muskel, der sich im Verbande des ganzen Organismus befindet, ist die Alterung reversibel, so daß nach einer gewissen Erholungsperiode die Synthese wieder das gleiche Ausmaß hat wie im frischen Muskel (Embden und Jost).

Deuticke hat den Nachweis für die Kolloidzustandsänderungen der Muskeleiweißkörper bei der Alterung durch Absterben oder durch Ermüdung noch in direkterer Weise geführt. Durch Phosphatpuffer von ph 7,2 läßt sich aus dem frischen Muskel eine bestimmte Eiweißmenge extrahieren. Alle Umstände, die zu einer Herabminderung der Synthesefähigkeit führen, bewirken gleichzeitig auch eine Abnahme der Proteinlöslichkeit, und zwar gehen die Herabminderung der Synthesefähigkeit und die Abnahme der Proteinlöslichkeit einander völlig parallel. Noch wichtiger ist die Feststellung, daß auch schon bei ganz kurz dauernder, unter aeroben Bedingungen zu einer vollständigen Restitution des Muskels führender Tätigkeit eine Abnahme der Proteinlöslichkeit nachweisbar wird, deren Umfang dem Grade der Arbeitsleistung direkt proportional ist. Die Änderungen der Proteinlöslichkeit sind damit eindeutig als Ausdruck eines physiologischen Geschehens, als physiko-chemische Zustandsänderungen an den bei der Kontraktion beteiligten Kolloiden, und nicht als Folge von Absterbeerscheinungen erkannt. Trotzdem die Löslichkeitsabnahme nur einen ziemlich kleinen Teil der Muskelproteine betrifft, liegt es nahe anzunehmen, daß Änderungen des Zustandes gerade dieser Proteinfraktion eine der wesentlichsten Ursachen der Muskelermüdung sind. Physiko-chemische Tatsachen machen es außerordentlich wahrscheinlich, daß es sich um das Myosin selber handelt.

Von der allgemeinsten biologischen Bedeutung ist es, daß das Auftreten der verschiedenen physiko-chemischen Änderungen, die für die Ermüdung charakteristisch sind, durch ein *„Training" der Muskulatur* wesentlich verzögert wird. Reizt man für eine Reihe von Tagen oder Wochen bei einem Kaninchen täglich während einiger Minuten den Ischiadicus des einen Beines mit mehreren hundert kurzen Tetani, so zeigt sich, wie schon erwähnt wurde (s. S. 418), in der „trainierten" Muskulatur

eine sehr erhebliche Zunahme des Glykogens. Gleichzeitig ergibt sich aber, daß die Verminderung der Synthesefähigkeit unter Fluorid, die beim Aufbewahren des Muskelbreis wegen der alterungsartigen Veränderungen der Eiweißkörper eintritt, viel später nachweisbar wird als beim untrainierten Muskel (EMBDEN und HABS). Ebenso ist auch die Herabminderung der Eiweißlöslichkeit beim trainierten Muskel viel geringer (SEITZ). Ganz entsprechende Ergebnisse erhält man, wenn man ein „natürliches" Training durchführt, indem man Hunde in einem Tretrade laufen läßt (PROCTER und BEST). Das Training schafft also im Muskel einen Zustand, der ihn durch die Erhöhung des Glykogenbestandes *chemisch*, durch die — an der Synthesefähigkeit und der Proteinlöslichkeit bestimmte — Verbesserung seines physiko-chemischen Zustandes *funktionell* zu größerer Arbeitsleistung befähigt. Es ist höchst bemerkenswert, daß die bekannte mit einem „Übertraining" verbundene Herabsetzung der Leistungsfähigkeit des Gesamtorganismus auch am Muskel in einem Wiederabsinken des zunächst angestiegenen Glykogengehaltes, in einer Verminderung der Synthesefähigkeit sowie in einer Abnahme der Proteinlöslichkeit gegenüber dem ganz untrainierten Muskel ihren Ausdruck findet.

Schrifttum.

EMBDEN, G.: Chemismus der Muskelkontraktion und Chemie der Muskulatur. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 8/1. 1925. — LEHNARTZ, E.: Die chemischen Vorgänge bei der Muskelkontraktion. Erg. Physiol. **35** (1933). — LOHMANN, K.: Der Stoffwechsel des Muskels. Handbuch der Biochemie, Erg.-Werk Bd. 3. 1936. — MEYERHOF, O.: Die chemischen Vorgänge im Muskel. Berlin 1930. — MURALT, A. v.: Zusammenhänge zwischen physikalischen und chemischen Vorgängen bei der Muskelkontraktion. Erg. Physiol. **37** (1935). — RIESSER, O.: Der Kohlehydratstoffwechsel des Muskels in neuerer Betrachtung. Klin. Wschr. **1937 II**, 1257, 1449. — WEBER, H. H.: Die Muskeleiweißkörper und der Feinbau des Muskels. Erg. Physiol. **36** (1934). — Derselbe: Muskeleiweißkörper und Eigenschaften des Muskels. Naturwissensch. **1939**.

K. Der Harn.

a) Vorbemerkungen.

Von den verschiedenen Ausscheidungsorganen des Körpers haben die Nieren sowohl wegen der Zahl der in ihnen ausgeschiedenen Substanzen als auch nach deren Gesamtkonzentration weitaus die größte Bedeutung. Die Vielseitigkeit ihrer Funktion leuchtet ohne weiteres ein, wenn man daran denkt, daß in der Nahrung zahlreiche Stoffe enthalten sind, die für den Organismus wertlos oder schädlich sind und die deshalb aus ihm entfernt werden müssen; sie alle erscheinen im Harn. Weiterhin entstehen beim Abbau der meisten Körperbausteine bestimmte Endprodukte, die der Körper nicht mehr verwerten kann, auch sie müssen daher ausgeschieden werden. Eine Ausscheidung aller dieser Substanzen ist auch noch aus anderen Gründen notwendig und wichtig. Manche der harnfähigen Substanzen sind ausgesprochen giftig und müssen schon deshalb wieder aus dem Körper herausbefördert werden. Meist geschieht das, nachdem sie schon vorher durch Paarung mit anderen Stoffen entgiftet worden sind. Wieder andere Substanzen bedeuten wegen ihrer sauren oder basischen Eigenschaften eine Belastung für das Säure-Basen-Gleichgewicht und werden beseitigt, weil sonst die normale Reaktion des Blutes und der Organe nicht aufrechterhalten werden kann. Schließlich ist noch zu berücksichtigen, daß die meisten Endprodukte des Stoffwechsels niedermolekulare

Stoffe sind, deren Auftreten im Blute und den Geweben zu einer Veränderung der osmotischen Konzentration führen muß; auch hier greift die Ausscheidungsfunktion der Niere ein. Zu der osmotischen Regulation gehört auch die Konstanterhaltung des Wassergehaltes im Körper, so daß durch Vermehrung oder Verminderung der Harnmenge zusammen mit der Ausscheidung fester Substanzen die Niere in engem Zusammenwirken mit den übrigen Ausscheidungsorganen vor allem Haut und Lungen tatsächlich unter im übrigen normalen Ernährungs- und Funktionsbedingungen den Wasser- und Mineralhaushalt sowie das Säure-Basen-Gleichgewicht ausgezeichnet reguliert. Daraus geht auch hervor, daß die Niere ein absolut lebenswichtiges Organ ist. Erkrankungen der Niere sind stets ernst zu nehmen und können zum Tode führen. Die Entfernung beider Nieren im Tierversuch ist mit dem Fortbestand des Lebens nicht zu vereinigen, die Tiere gehen nach kurzer Zeit wegen der Anhäufung harnfähiger Substanzen im Körper, die man als *Urämie* bezeichnet und die auch bei Erkrankungen der Niere eintreten kann, an schweren Vergiftungserscheinungen zugrunde. Dagegen kann der Verlust nur einer Niere durch erhöhte Tätigkeit der anderen ausgeglichen werden.

Eine Darstellung, die die Nieren einzig und allein als Ausscheidungsorgane erscheinen ließe, wäre zu eng und unvollständig, weil sie der großen Bedeutung dieser Organe für den Stoffwechsel nicht Rechnung trüge. Viele der in den Kapiteln über den intermediären Stoffwechsel näher besprochenen Abbau- und Umbauvorgänge sind an Schnitten aus Nierengewebe entdeckt worden oder vollziehen sich in ihnen mit besonderer Leichtigkeit. Es seien hier dafür nur als Beispiele aufgeführt, die letzte Stufe der Harnsäurebildung bei den Vögeln (s. S. 378) und der Abbau der Aminosäuren (s. S. 367). Im weiteren wird noch an verschiedenen Stellen dieser Stoffwechselleistungen der Nieren zu gedenken sein.

Die Funktion der Nieren ist mit einem außerordentlich hohen Energiebedarf verbunden, sie beansprucht etwa $^1/_{12}$ des Gesamtumsatzes des Organismus, dagegen macht ihr Anteil am Körpergewicht nur etwa $^1/_{220}$ aus; damit ist ihr Energiebedarf pro Gewichtseinheit am höchsten von allen Organen und Geweben. Die besondere Stellung der Nieren im Körper geht auch daraus hervor, daß im Mittel in der Minute etwa das dreieinhalbfache ihres Gewichtes an Blut durch sie hindurchströmt, so daß sich die Blutmenge, die sie in 24 Stunden passiert, auf etwa 1500 Liter berechnen läßt. Aus dieser außerordentlich großen Blutmenge wird aber nur eine Harnmenge von durchschnittlich 1500 ccm gebildet.

Über den Mechanismus der Nierentätigkeit, also über die Vorgänge, die zur Wasserausscheidung und zur Ausscheidung der festen, harnfähigen Substanzen führen, sind viele Theorien gebildet worden. Schon der hohe Energiebedarf der Niere schließt aus, daß die Harnbereitung allein durch Vorgänge der Filtration, Diffusion oder Osmose zustande kommt, es muß vielmehr die aktive Tätigkeit des Nierengewebes von entscheidender Bedeutung sein. Nach unseren heutigen Vorstellungen und Erkenntnissen ist es wahrscheinlich, daß in den beiden auch histologisch voneinander verschiedenen Bezirken der Niere verschiedene Teilprozesse der Harnbildung lokalisiert sind. In den Glomeruli wird danach ein außerordentlich verdünnter „Primärharn" gebildet, der eiweißfrei ist, sich sonst aber in seiner Zusammensetzung kaum wesentlich von Blutplasma unterscheidet. Man kann ihn daher als ein Ultrafiltrat des Blutplasmas ansehen. In dem Tubulusapparat wird dann die größte Menge des Wassers und ein Teil der im Glomerulus abgeschiedenen Stoffe, so besonders der

Traubenzucker, ins Blut zurückresorbiert. Gleichzeitig wird aber auch eine Reihe von harnfähigen Stoffen, in erster Linie soll es sich dabei um den Harnstoff handeln, aus dem Blutplasma in den Harn abgeschieden. Die Ausscheidungsfunktion der Niere ist aber nicht allein durch eine reine Ausscheidung von Stoffen erklärbar, die im Blute schon vorkommen. Einige der harnfähigen Substanzen werden erst in der Niere durch besondere Stoffwechselleistungen gebildet. Das gilt in erster Linie für das Ammoniak, dann für die Bildung der Hippursäure und vielleicht auch für die Ausscheidung der Phosphate.

Diese Andeutungen über die Physiologie der Nierentätigkeit müssen hier genügen, da ihre Gesetzmäßigkeiten in den Lehrbüchern der Physiologie ausführlich geschildert werden (s. REIN, Physiologie); an dieser Stelle soll lediglich auf die Zusammensetzung und die Eigenschaften des Harns näher eingegangen werden.

b) Allgemeine Eigenschaften und Zusammensetzung des Harns.

Der Harn ist eine klare Flüssigkeit von gelber bis brauner *Farbe*, deren Intensität außer von der Art der Farbstoffe von seiner Konzentration abhängt. Bei Absonderung geringer Mengen eines konzentrierten „hochgestellten" Harns ist die Farbe sehr intensiv, der in großen Mengen ausgeschiedene stark verdünnte Harn ist oft nur ganz schwach gelblich gefärbt. Eine Ausnahme macht der Harn des Zuckerkranken, der wegen seiner großen Menge auch nur schwach gefärbt ist, aber wegen seines hohen Zuckergehaltes ein ziemlich hohes spezifisches Gewicht hat. Die *Harnmenge*, die normalerweise beim Mann etwa 1500 ccm, bei der Frau 1200 ccm in 24 Stunden beträgt, unterliegt sehr großen Schwankungen. Bei geringer Wasseraufnahme, vor allen Dingen aber bei starker Wasserabgabe durch den Schweiß, kann sie bis auf etwa 400 ccm herabsinken, umgekehrt ist sie durch erhöhte Wasserzufuhr auf mehrere Liter pro Tag zu steigern. Entsprechend dem starken Wechsel in der Harnkonzentration unterliegt auch sein *osmotischer Druck* sehr erheblichen Schwankungen, so daß Gefrierpunktserniedrigungen zwischen 0,3 und 2,2° noch als normal anzusehen sind; bei Zufuhr großer Flüssigkeitsmengen kann Δ des Harns sogar weniger als 0,1° betragen. Ebenso schwankend wie der osmotische Druck ist natürlich auch das *spezifische Gewicht*, das zwischen 1,002 und 1,040 liegen kann, meist aber 1,017—1,020 beträgt.

Bei der großen Bedeutung, die die Harnausscheidung für die Regulation des *Säure-Basen-Gleichgewichtes* hat, ist es verständlich, daß sowohl die Gesamtmenge der basischen und der sauren Valenzen, die in den Harn abgegeben werden als auch seine *aktuelle Reaktion*, die außer von dem Mengenverhältnis der sauren und der basischen Valenzen zueinander, vor allem auch von der Stärke, d. h. dem Dissoziationsgrad der auszuscheidenden Säuren abhängt, innerhalb weiter Grenzen variiert. Die aktuelle Reaktion liegt gewöhnlich zwischen ph-Werten von 5—7, gelegentlich werden aber auch stärker saure oder alkalische Werte beobachtet. Für die Höhe des ph-Wertes ist in erster Linie das Verhältnis von primärem zu sekundärem Phosphat maßgebend; an sich müssen natürlich aber alle sauren und basischen Valenzen, die im Harn ausgeschieden werden, an seiner Einstellung beteiligt sein. Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß die Anionen der starken Säuren (Salzsäure und Schwefelsäure) stets vollständig durch Alkaliionen neutralisiert werden. Von den schwächeren Säuren überwiegt die

Phosphorsäure weitaus über die übrigen Säuren, von denen im normalen Harn in nennenswerten Mengen nur noch die Harnsäure und die Hippursäure vorkommen. Bei stärkerer Muskelarbeit kann dazu noch die Milchsäure in größeren Mengen hinzutreten und bei der Zuckerkrankheit, aber auch im Hungerzustand, erscheinen Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure im Harn. Alle diese Säuren werden der Niere mit dem Blute zugeführt, und sie beanspruchen für ihre Angleichung an die Reaktion des Blutes eine sehr erhebliche Alkalimenge. Da der Harn gewöhnlich eine viel stärker saure Reaktion hat als das Blut, kann ein Teil der Säuren in den Harn ausgeschieden werden, ohne daß die Ausscheidung einer äquivalenten Alkalimenge nötig wäre. Diese Alkalimenge ist um so kleiner, je kleiner die Dissociationskonstanten der betreffenden Säuren sind. Die nachfolgende Tabelle 82 stellt die Dissociationskonstanten einiger der wichtigsten im Harn ausgeschiedenen Säuren zusammen. Unter Zuhilfenahme der Abb. 11 (S. 141) kann man sich ein Bild davon machen, in welchem Umfange bei den verschiedenen ph-Werten diese Säuren neutralisiert und in welchem Umfange sie als freie Säuren ausgeschieden werden. Wenn man sich z. B. für das primäre Phosphat die der Dissociationskonstante $2 \cdot 10^{-7}$ (Dissociationsstufe $H_2PO_4^- \rightarrow H + HPO_4^{--}$) entsprechende Kurve eingezeichnet denkt, so läßt sich ablesen, daß bei einem ph von 5,0 die Phosphorsäure fast ausschließlich als primäres Phosphat vorhanden ist, bei ph 6 nur noch zu etwa 80% und bei ph 7 lediglich zu 30%, der Rest findet sich als sekundäres Phosphat im Harn (s. auch Abb. 10, S. 136). Es läßt sich aus Abb. 11 weiter entnehmen, daß die Säuren mit Dissociationskonstanten um 10^{-4} schon bei einem ph-Wert des Harnes von 5 fast völlig neutralisiert werden müssen. Die Bildung und Ausscheidung derartiger Säuren stellt also eine ziemlich erhebliche Inanspruchnahme der Alkalivorräte des Körpers dar, dagegen wird durch die Ausscheidung von Phosphat, Carbonat oder Harnsäure das Blutalkali in viel geringerem Grade beansprucht, also eine nicht geringe Alkalimenge erspart.

Tabelle 82. Dissociationskonstanten der schwachen Säuren des Harns.

Säure	Dissociationskonstante
Essigsäure	$1{,}8 \cdot 10^{-5}$
Acetessigsäure	$1{,}5 \cdot 10^{-4}$
Hippursäure	$2{,}2 \cdot 10^{-4}$
Milchsäure	$1{,}4 \cdot 10^{-4}$
β-Oxybuttersäure	$2{,}0 \cdot 10^{-5}$
Harnsäure, 1. Stufe	$1{,}5 \cdot 10^{-6}$
Phosphorsäure, 2. Stufe	$2{,}0 \cdot 10^{-7}$
Kohlensäure, 1. Stufe	$3{,}0 \cdot 10^{-7}$

Zur Ermittlung der Gesamtmenge ausgeschiedener basischer und saurer Äquivalente bedient man sich der Bestimmung der *Titrationsacidität und -alkalinität*, indem man feststellt, wieviel Säure bzw. Alkali von einer bestimmten Harnmenge bei Titration gegen im alkalischen bzw. sauren Gebiet umschlagende Indicatoren noch gebunden wird.

Die Reaktion des Harns zeigt in Abhängigkeit von der aufgenommenen Nahrung sowie von den Verdauungsvorgängen bestimmte Schwankungen. So wird im allgemeinen bei überwiegend pflanzlicher Kost ein stärker alkalischer Harn ausgeschieden als beim Vorwiegen der Fleischnahrung, weil der Gehalt pflanzlicher Nahrungsmittel an Alkali ziemlich groß ist und dieses Alkali in der Pflanze zum Teil an organische Säuren gebunden ist, die im Stoffwechsel verbrannt werden und ihr Alkali freisetzen. Die von der Nahrungsaufnahme als solcher abhängigen Schwankungen der Harnreaktion zeigen sich in einer deutlichen Alkalisierung des Harns einige Stunden nach einer größeren Mahlzeit. Diese „Alkaliflut" hängt

mit der Entziehung der sauren Valenzen bei der Bildung der Salzsäure des Magensaftes zusammen.

Die hauptsächlichsten im Harn ausgeschiedenen anorganischen und organischen Substanzen sind in der Tabelle 83 zusammengestellt, die auch einige der physikalischen Konstanten des Harnes enthält.

Tabelle 83. Eigenschaften und Zusammensetzung des Harns.
(Die Angaben beziehen sich auf die Tagesmenge.)

Harnmenge			1200—1500 ccm
Gefrierpunktserniedrigung Δ			0,075—2,6° (meist 1,0—2,5°)
Spezifisches Gewicht			1,002—1,040 (meist 1,017—1,020)
ph			5—7
Gesamtmenge an festen Substanzen			55—70 g
Anorganische Bestandteile	Kationen	Na	5,9 g
		K	2,7 g
		Ca	0,5 g
		Mg	0,4 g
		NH_3	0,7 g
	Anionen	Cl	8,9 g
		SO_4	2,4 g
		PO_4	4,1 g
Organische Bestandteile		Harnstoff	25—35 g
		Kreatinin	0,5—2,5 g
		Harnsäure	0,5—1,0 g
		Hippursäure	0,1—2 g

c) Anorganische Bestandteile.

In der Ausscheidung der ***Kationen*** überwiegt das *Natrium* gewöhnlich weitaus über das *Kalium*, so daß ein Na : K-Verhältnis von 5 : 2 als normal anzusehen ist. Bei pflanzlicher Nahrung steigt die K-Ausscheidung allerdings erheblich an, auch bei Aufnahme größerer Wassermengen wird meist eine Erhöhung der K-Ausscheidung gefunden. Im Hunger sinkt die Abgabe von Na und von K ab, aber die des Na viel stärker, so daß nunmehr die K-Ausscheidung über die des Na überwiegt. Diese Tatsachen zeigen deutlich die beiden Quellen, aus denen die Alkaliionen stammen. Das Na, das ausgeschieden wird, ist dem Organismus weit überwiegend mit der Nahrung zugeführt worden, der Na-Gehalt des Körpers, der ja vor allem in den Gewebsflüssigkeiten und im Plasma zu suchen ist, wird bei Sperrung der Zufuhr nur wenig verkleinert. Das K stammt ebenfalls zum Teil aus der Nahrung, aber wie der viel geringere Fall in der Ausscheidung während des Hungers zeigt, kommt es zu einem erheblichen Teil auch aus dem Körper, und zwar aus den Zellen.

Die *Erdalkaliionen Calcium* und *Magnesium* werden nur zu einem ganz geringen Betrage im Harn, zum viel größeren aber mit dem Kot ausgeschieden, so daß sich nur schwer Aussagen über den Zusammenhang der Aufnahme mit der Ausscheidung dieser Ionen machen lassen.

Die Ausscheidung des *Ammoniaks* soll erst weiter unten in Zusammenhang mit der Abgabe der organischen N-haltigen Stoffe besprochen werden.

Unter den ***Anionen*** stehen in der Ausscheidung die *Chloride* weitaus an der Spitze. Der größte Teil wird als NaCl ausgeschieden, daneben aber auch als KCl. Im allgemeinen berechnet man — irrig — die Cl-Ausscheidung auf Kochsalz und kommt dann zu etwa 10—15 g pro Tag. Die Aufrechterhaltung der normalen Höhe des osmotischen Druckes im Körper erfolgt in erster Linie durch Veränderung der Kochsalzausscheidung, so daß gerade sie ziemlich großen Schwankungen unterliegt. Unter sonst gleichen Bedingungen ist die Chloridausscheidung allein abhängig von

dem Angebot in der Nahrung, so daß sie während des Hungers auf sehr niedrige Werte absinkt, ja sogar ganz fehlen kann. Wegen der Bildung der Salzsäure im Magensaft ist kurz nach der Nahrungsaufnahme, also zur Zeit der „Alkaliflut", die Chloridausscheidung stark herabgesetzt, steigt dann aber, offenbar im Zusammenhang mit der Rückresorption von Kochsalz aus dem Darm, wieder an.

Im Gegensatz zu den Chloriden stammen die *Sulfate* des Harns nur zum allergeringsten Teil aus anorganischen Sulfaten der Nahrung, sie entstehen vielmehr beim Abbau der Eiweißkörper durch Oxydation aus den schwefelhaltigen Aminosäuren, in erster Linie also aus Cystein und Methionin. Es ist deshalb verständlich, daß die Höhe der Schwefelausscheidung im Harn der Höhe des Eiweißumsatzes direkt proportional ist und daß eine ziemlich konstante Beziehung zwischen der Stickstoffausscheidung und der Schwefelausscheidung besteht. Nicht der gesamte Schwefel der S-haltigen Aminosäuren wird bis zu seiner höchsten Oxydationsstufe, der Schwefelsäure, oxydiert. Ein geringer Teil tritt nicht als Sulfat auf, sondern in niederen Oxydationsstufen als sog. *Neutralschwefel* in noch unbekannter Bindungsform. Daneben finden sich gelegentlich auch geringe Mengen von *Schwefelwasserstoff*, wahrscheinlich als Ausdruck einer Eiweißfäulnis im Dünndarm. Der Sulfatschwefel liegt zum allergrößten Teil als *anorganisches Sulfat* vor, ein kleiner Teil, dessen Höhe allerdings ziemlich schwankt, in den *Ester-* oder *Ätherschwefelsäuren* (s. S. 443).

Auch die *Phosphate* stammen zu einem großen Teil aus der Nahrung, mit der sie im wesentlichen als anorganische Phosphate zugeführt wurden. Als weitere Phosphatquellen der Nahrung kommen aber auch die organischen P-Verbindungen, vor allem wohl die Nucleinstoffe in Betracht, dazu treten als endogene Phosphatquellen die zahlreichen P-haltigen organisehen Bausteine der lebendigen Substanz, die Nucleotide, die Phosphatide und die Kohlehydratphosphorsäuren, die wegen ihrer zentralen Bedeutung für den Stoffwechsel sicherlich auch eine hohe Abnutzung aufweisen müssen. Ferner ist daran zu denken, daß durch Abbau und Umbau der Knochenphosphate gewisse Mengen von Phosphorsäure frei gemacht werden können. Ebensowenig wie sich eine exakte Ca- und Mg-Bilanz für den Harn aufstellen läßt, ist das für das Phosphat möglich, da Ca und Mg als Phosphate auch durch den Darm ausgeschieden werden können. Bei der Phosphatabgabe durch den Harn ist aber vor allem daran zu denken, daß die Höhe der Ausscheidung sicherlich weitgehend durch ihre Bedeutung für die Reaktionsregulierung mitbestimmt ist. Man hat angenommen, daß das Harnphosphat nicht aus den anorganischen Phosphaten des Blutes stammt, sondern aus organischen P-Verbindungen durch Phosphatasen in der Niere freigesetzt wird.

Der Harn enthält weiter etwa 4—6 Vol.-% *Kohlendioxyd*, sowie wechselnde Mengen von *Natriumbicarbonat*. Da nach Gl. (51) S. 409 das Verhältnis von Kohlendioxyd zu Natriumbicarbonat den ph-Wert bestimmt bzw. vom ph-Wert abhängig ist, muß auch die jeweilige Reaktion des Harns durch dieses Mischungsverhältnis mit bedingt sein. Insgesamt werden pro Tag etwa 0,6 g CO_2 ausgeschieden. Die Carbonatausscheidung ist wesentlich erhöht nach pflanzlicher Nahrung, reine Pflanzenfresser bilden einen Harn, der durch seinen hohen Gehalt an Carbonaten der Erdalkalien getrübt ist.

d) Organische Bestandteile.

1. Stickstoffhaltige Harnbestandteile.

Der größte Teil der festen Stoffe, die im Harn ausgeschieden werden, besteht aus stickstoffhaltigen Substanzen, unter denen der ***Harnstoff*** weitaus an der Spitze steht. Nach den bei der Besprechung des Eiweißstoffwechsels gemachten Ausführungen ist der Harnstoff das Endprodukt des Eiweißabbaus, so daß seine Menge von dessen Höhe abhängt. Bei eiweißreicher Kost wird der Stickstoff des Harns zu etwa 80—90% als Harnstoff ausgeschieden, bei eiweißarmer Nahrung sinkt der Harnstoff-N auf 60% des Gesamt-Harn-N, anderseits kann bei reiner Eiweißkost bis zu 99% des Harn-N als Harnstoff erscheinen. Die Harnstoffausscheidung steigt bei gesteigertem Eiweißzerfall im Körper, so z. B. im Fieber.

In naher Beziehung zu der Harnstoffausscheidung steht die ***Ammoniakausscheidung.*** Normalerweise beträgt ihr Anteil an der N-Ausscheidung nur etwa 3—6%. Bei vermindertem Eiweißzerfall sinkt auch die Ammoniakabgabe, ihr relativer Anteil am Harnstickstoff steigt aber an. Von entscheidendem Einfluß auf ihre Höhe ist die Bilanz der Säure- und Basenausscheidung. Wenn im Körper eine Vermehrung der Säuren eintritt, gleichgültig, ob diese im Stoffwechsel entstehen oder von außen zugeführt werden, so müssen sie durch den Harn wieder beseitigt werden. Diese Ausscheidung ist (s. S. 433) mit der Ausscheidung einer bestimmten Alkalimenge verbunden. Die sog. „fixen" Alkalien gebraucht der Organismus aber für andere Zwecke, so daß mit einem Ansteigen der Säureausscheidung immer ein Anstieg in der Abgabe von Ammoniak verbunden ist. So sind beim Diabetiker bei ausgesprochener Azidose Ammoniakmengen bis zu 12 g täglich (statt normal 0,7 g) im Harn gefunden worden. Aber auch bei eiweißreicher Kost wird Ammoniak in Mengen von einigen Gramm ausgeschieden, weil im Eiweiß enthaltener Schwefel und Phosphor als Schwefelsäure bzw. als Phosphorsäure im Harn erscheinen. Jeder Anstieg der Ammoniakausscheidung ist begleitet von einem entsprechenden Absinken der Harnstoffausscheidung. Dieser Befund gibt uns auch einen Fingerzeig dafür, aus welchen Muttersubstanzen das Harnammoniak wahrscheinlich stammt. Das strömende Blut enthält so wenig Ammoniak, daß die Ammoniakwerte im Harn durch Abgabe aus dem Blute nicht gedeckt werden können, das Harnammoniak muß vielmehr in der Niere selber gebildet werden. Als Quellen dieser Bildung sind erkannt die Muskeladenylsäure, die auch zu den Bausteinen der Niere gehört und die Aminosäuren. Auf die große Intensität des Desaminierungsprozesse in der Niere ist bei der Besprechung des Aminosäurenabbaus hingewiesen worden und da die Ammoniakbildung, die auf Adenylsäure zu beziehen ist, nicht sehr groß sein kann, sind als die Hauptquelle des Harnammoniaks die Aminosäuren anzusehen. Damit wird auch verständlich, daß sich Ammoniak- und Harnstoffausscheidung gegensätzlich verhalten.

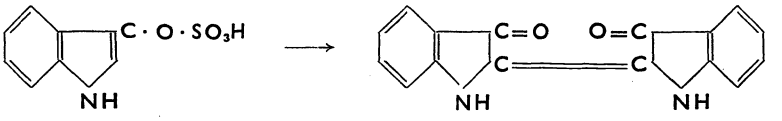
Mit der normalen Ammoniakausscheidung ist nicht zu verwechseln die erhebliche Vermehrung des Ammoniaks, die bei längerem Stehen des Harns durch die *ammoniakalische Harngärung* eintritt. Hier erreicht die Ammoniakbildung einen solchen Umfang, daß die Harnreaktion alkalisch werden kann. Dies beruht auf der Wirkung der Urease (s. S. 268) von Bakterien, die entweder von außen oder — bei entzündlichen Veränderungen — aus den Harnwegen in den Harn gelangt sind.

Die Ausscheidung von ***Aminosäuren*** erreicht gewöhnlich nur sehr geringe Werte. Im normalen Harn ist bisher überhaupt lediglich *Glykokoll* regelmäßig nachgewiesen worden. Unter krankhaften Bedingungen findet man aber auch andere Aminosäuren. Bei der schon erwähnten akuten gelben Leberatrophie (s. S. 388) lassen sich Tyrosin und Leucin besonders leicht nachweisen und bei der als *Cystinurie* bezeichneten Stoffwechselstörung (s. S. 375) finden sich im Harn größere Mengen von Cystin, das aber auch im normalen Harn nicht selten gefunden wird.

Die hochmolekularen Spaltprodukte der Eiweißkörper, die *Peptone*, kommen nur unter krankhaften Bedingungen im Harn vor. Anders verhält es sich mit den *Eiweißkörpern* selber. Im normalen, klar gelassenen Harn tritt nach einigem Stehen eine Trübung auf, die sich später absetzt; sie wird als *Nubecula* bezeichnet. Die Nubecula bestehen aus Mucin, das wahrscheinlich von der Schleimhaut der Harnwege abgegeben wird, daneben kommen vielleicht auch noch sehr geringe Mengen eines albuminartigen Eiweißkörpers im Harn vor, der wahrscheinlich durch die Nieren aus dem Blut ausgeschieden wird. Immerhin sind die gesamten Eiweißmengen, die pro Tag etwa 0,02—0,08 g betragen, so gering, daß sie mit den üblichen Eiweißproben nicht erkannt werden können. Eine vermehrte Eiweißausscheidung, die man fast als physiologisch bezeichnen könnte, kommt nach angestrengter Muskelarbeit zustande, findet sich aber auch nach psychischen Aufregungen und nach angestrengter geistiger Arbeit. Demgegenüber stehen die pathologischen Eiweißausscheidungen, die meist auf Erkrankungen der Niere zurückgehen. Die dann im Harn auftretenden Eiweißkörper sind mit den Eiweißkörpern des Blutes identisch, stammen also wohl auch aus dem Blut. Bei besonderen Erkrankungen, anscheinend immer des Knochenmarks, wird ein eigenartiger Eiweißkörper ausgeschieden, der nach seinem Entdecker als BENCE-JONES*scher Eiweißkörper* bezeichnet wird. Seine Eigenschaften sind schon früher beschrieben worden (s. S. 83).

Als Eiweißabbauprodukt erscheint, wie schon früher besprochen (s. S. 373), bei einer Störung im Abbau des Tyrosins und des Phenylalanins die *Homogentisinsäure*. Die Alkaptonurie ist aber eine ziemlich seltene Stoffwechselanomalie.

Dagegen finden sich regelmäßig im Harn ganz geringe Mengen (1 bis 30 mg täglich) von ***Indican,*** die aus dem unvollständigen Abbau des Tryptophans stammen. Das Harnindican konnte als Kaliumsalz der Indoxylschwefelsäure isoliert werden. Ob Indoxyl auch gepaart mit Glucuronsäure ausgeschieden werden kann, ist nicht gesichert. Die Indicanmengen steigen bei Steigerung der Fäulnisvorgänge im Dünndarm sehr stark an. Diese Vermehrung ist daher ein bequemes diagnostisches Hilfsmittel zur Erkennung solcher Darmstörungen. Die Bildung des Harn-



Indoxylschwefelsäure = Indican — Indigo

indicans ist als eine der schon oft erwähnten Entgiftungen phenolischer Stoffe durch Paarung mit Säuren aufzufassen. Es kann spontan zu einer Spaltung des Indicans mit nachfolgender Oxydation des Indoxyls zu Indigo

kommen, das dem Harn eine blaue Farbe verleiht. Auf dieser Reaktion beruht auch der Nachweis des Indicans im Harn (Reaktion nach OBERMEYER).

Bei den als *Oxyproteinsäuren* bezeichneten Harnbestandteilen scheint es sich um Gemische aus Harnstoff und aus Aminosäuren zu handeln (EDLBACHER).

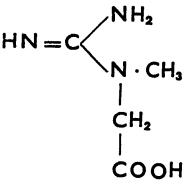
Nach dem Harnstoff folgt in der Größe der Ausscheidung unter den N-haltigen Stoffen die ***Harnsäure.*** Über ihre Entstehung als Endprodukt des Nucleinstoffwechsels beim Menschen und den höheren Affen bzw. als Endprodukt des Eiweißstoffwechsels bei Vögeln und Reptilien, sowie über ihre Umwandlung in *Allantoin* bei den meisten übrigen Tieren, ist schon früher ausführlich berichtet (s. S. 381). Dort sind auch die Begriffe der *endogenen* und der *exogenen Harnsäure* erörtert worden. Neben der Harnsäure finden sich im Harn, allerdings in weitaus geringerer Menge, auch *Purinbasen.*

Harnsäure und Purine des Harnes stammen zum Teil aus den Nucleoproteiden der Nahrung (exogene Harnsäure) zum Teil (endogene Harnsäure) aus dem Zellstoffwechsel. Es ist schwierig den exogenen Anteil der Ausscheidung exakt anzugeben, da nicht feststeht, ob nicht Harnsäure im Darm bakteriell zerstört wird. Eigenartigerweise läßt sich nämlich verfütterte Harnsäure nur etwa zur Hälfte aus dem Harn wieder gewinnen. Die Höhe der endogenen Harnsäureausscheidung scheint im Zusammenhang mit der Muskelarbeit zu stehen, da nach angestrengter Muskeltätigkeit zunächst die Fraktion der Purine, dann die Harnsäure selbst deutlich ansteigt. Das ist verständlich, weil das Mononucleotid Adenylsäure in entscheidender Weise in die Vorgänge bei der Muskelkontraktion eingreift. In der Fraktion der Purine erscheinen auch die Methylxanthine, die im Kaffee, Tee und Kakao aufgenommen werden. Sie werden im Organismus teilweise entmethyliert, aber nicht zu Harnsäure oxydiert. Eine Störung der Harnsäureausscheidung, die in ihrem Wesen noch nicht erkannt ist, besteht bei der Stoffwechselkrankheit *Gicht.* Bei ihr findet sich im allgemeinen eine Erniedrigung der Harnsäure des Harns, und zwar ist sowohl die Menge der endogenen Harnsäure herabgesetzt als auch die Ausscheidung der exogenen Harnsäure stark verzögert. Die retinierte Harnsäure, deren Löslichkeit nur ziemlich gering ist, scheidet sich an manchen Stellen im Körper, besonders in den Gelenkknorpeln des Daumens und der großen Zehe ab und bildet Gichtknoten. Gelegentlich kommt es unter entzündlichen Veränderungen an den Gelenken zu einem Gichtanfall. Im Anfall selber ist dann die Harnsäureausscheidung stark gesteigert.

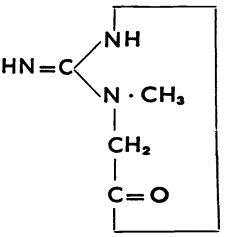
In der Höhe der Ausscheidung kann die Harnsäureausfuhr erreicht oder sogar übertroffen werden durch die Ausscheidung der ***Hippursäure.*** Ihre Größe wird allein bestimmt durch die Menge der Benzoesäure, die aus dem Körper entfernt werden muß. Nach Aufnahme pflanzlicher Nahrung, die reich an Benzoesäure oder an solchen Derivaten des Benzolringes ist, die in Benzoesäure übergeführt werden, ist deshalb immer eine viel größere Hippursäureausscheidung festzustellen als nach gemischter oder Fleischkost. Vor allem manche Pflanzenfresser wandeln den Phenylalaninkomplex sehr vollständig in Benzoesäure um. Die Kuppelung der Benzoesäure mit dem Glykokoll erfolgt, wie man seit BUNGE und SCHMIEDEBERG weiß, vorzugsweise in der Niere auf fermentativem Wege (s. S. 270). Doch kann diese Synthese anscheinend in geringerem Umfange auch in anderen Organen erfolgen. Neben der Hippursäure findet sich im Harn des Pflanzenfressers in größerer Menge auch ihr nächst höheres Homologon, die *Phenacetursäure* (s. S. 270). Die in ihr enthaltene Phenylessigsäure wird anscheinend auch beim Menschen gelegentlich durch bakterielle

Eiweißfäulnis im Dünndarm gebildet, so daß auch der menschliche Harn Phenacetursäure enthalten kann.

Die vierte größere Stickstofffraktion des Harns stellt das ***Kreatinin*** bzw. das ***Kreatin,*** aus dem man sich das Kreatinin als Anhydrid entstanden denken kann. Wahrscheinlich besteht zwischen dem Kreatinin und dem Kreatin ein genetischer Zusammenhang, jedenfalls wird außerhalb des Organismus bei saurer Reaktion Kreatin sehr leicht in Kreatinin umgewandelt und bei alkalischer Reaktion geht Kreatinin in Kreatin über. Im Organismus gibt es aber anscheinend nur den Übergang von Kreatin in Kreatinin, nicht die umgekehrte Reaktion. Im Harn findet sich beim Erwachsenen normalerweise nur Kreatinin, bei Kindern entfällt jedoch ein größerer Prozentsatz des „Gesamtkreatinins" auf Kreatin. Mit Eintritt der Pubertät geht die Kreatinausscheidung auf sehr niedere Werte zurück, so daß fast nur Kreatinin ausgeschieden wird. Es ist daher die Umwandlung von Kreatin in Kreatinin mit der Produktion der Geschlechtshormone in Zusammenhang gebracht worden. Die Herkunft des Harnkreatinins, die noch vor wenigen Jahren ein viel diskutiertes Problem gewesen ist, dürfte heute als aufgeklärt gelten. Es stammt aus der Muskulatur und wird sicherlich aus dem Kreatin gebildet, das bei der Muskeltätigkeit durch den Zerfall der Kreatinphosphorsäure entsteht und nicht mit Phosphorsäure zu Phosphokreatin wieder zusammengefügt wird. Bemerkenswerterweise hat die tägliche Kreatininausscheidung für ein und denselben Menschen



Kreatin



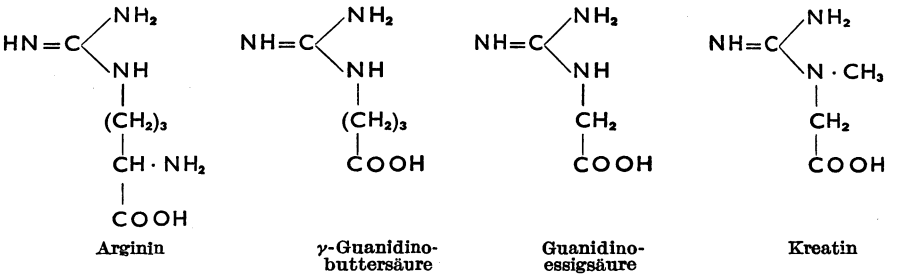
Kreatinin

eine charakteristische Höhe und schwankt auch innerhalb längerer Zeiträume nur ziemlich wenig um einen bestimmten Mittelwert. Ob, wie früher angenommen wurde, eine Beziehung zwischen der Höhe der Kreatininausscheidung und der Entwicklung der Muskulatur besteht, muß nach unseren Untersuchungen (HERTZBERG) als zweifelhaft erscheinen.

Man hat dieses Beziehungen durch den *„Kreatininkoeffizienten"* ausgedrückt. Dieser gibt an, wieviel Milligramm Kreatinin pro Kilogramm Körpergewicht in 24 Stunden ausgeschieden wird. Der Koeffizient liegt für Frauen (9—26) im allgemeinen viel niedriger als für Männer (18—32). Daß dies wohl auf der im allgemeinen geringeren Muskelentwicklung der Frau beruht, zeigt sich darin, daß Frauen, die an größere sportliche Leistungen gewöhnt sind, einen hohen Kreatininkoeffizienten haben.

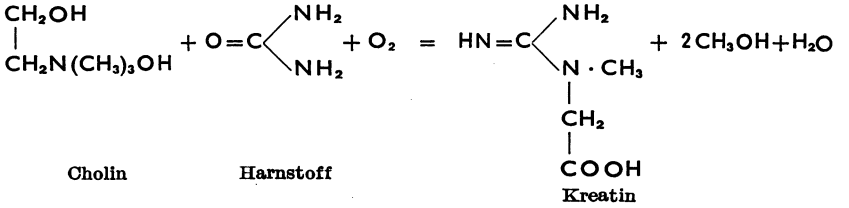
Wenn nach dem Vorhergesagten auch kaum ein Zweifel daran möglich ist, daß das Harnkreatinin hauptsächlich aus dem Phosphokreatinin des Muskels stammt, so herrscht keine Klarheit darüber, ob die Kreatininausscheidung auch von Faktoren der Ernährung insbesondere von der Höhe des Eiweißstoffwechsels abhängig ist. Es ist schwer zu einem Urteil zu kommen, weil der Organismus offenbar über Kreatinspeicher verfügt, in die z. B. zu Versuchszwecken eingeführtes Kreatin zu einem erheblichen Teil eingelagert wird, ehe es nach einiger Zeit als Kreatinin

im Harn erscheint. Ein Teil des zugeführten Kreatins und verfüttertes Kreatinin werden unmittelbar als Kreatinin im Harn wieder ausgeschieden.



Die Frage nach der Möglichkeit einer exogenen Kreatininbildung ist auch von Bedeutung, weil sie zu der wichtigeren Frage überleitet, aus welchen Quellen das Kreatin des Körpers stammt. Hier gibt es eine Reihe von Theorien, die alle einen gewissen Wahrscheinlichkeitswert haben. Am nächsten liegt die Annahme, daß sich das Kreatin aus dem *Arginin* herleitet, in dem der für das Kreatin charakteristische Guanidinkomplex bereits vorgebildet ist. Eine solche Umwandlung müßte über die intermediären Stufen der Guanidinobuttersäure und der Guanidinoessigsäure verlaufen. Tatsächlich hat sich erweisen lassen, daß das Anhydrid der Guanidinoessigsäure im Organismus des Kaninchens methyliert und in Kreatin umgewandelt wird. Neuerdings hat sich durch Verfütterung von Arginin mit dem Isotop ^{15}N auch direkt die Umwandlung dieser Aminosäure in Kreatin und die Ausscheidung des neugebildeten Kreatins als Kreatinin nachweisen lassen. Die Umwandlung des Arginins in Kreatin erfolgt auch im isolierten Muskel.

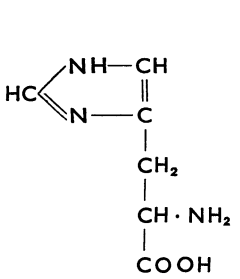
Eine andere Möglichkeit der Kreatininbildung ist die aus *Cholin und Harnstoff* bzw. aus *Betain* und Harnstoff; aber hier reichen die experimentellen Unterlagen für eine eindeutige Entscheidung nicht aus.



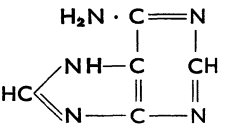
Dieser Bildungsweg würde das Kreatin mit dem Abbau des Lecithins verknüpfen. Er könnte allerdings auch auf Zusammenhänge hinweisen zwischen dem Kreatin und dem Glykokoll. Bei einer schweren als *Dystrophia musculorum progressiva* bezeichneten degenerativen Veränderung der Muskulatur besteht eine ziemlich erhebliche Ausscheidung von Kreatin im Harn. Durch Zufuhr von Glykokoll läßt sich bei dieser Erkrankung die Kreatinausscheidung noch beträchtlich steigern. Wenn man aber gleichzeitig mit dem Glykokoll Benzoesäure zuführt, also die Hippursäurebildung anregt, so sinkt die gesteigerte Kreatinausscheidung wieder ab, so daß die Möglichkeit eines Überganges von Glykokoll in Kreatin als gegeben erscheint. Diese Umwandlung würde sich wahrscheinlich

über das Betain vollziehen müssen, also nach dem gleichen Prinzip verlaufen wie die Kreatinbildung aus Cholin. Muskelbrei ist zu einer Umwandlung von Glykokoll in Kreatin dagegen nicht in der Lage.

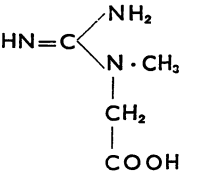
Schließlich müssen als letzte der möglichen Quellen einer Kreatinbildung die Nucleinsäuren und die Aminosäure Histidin angeführt werden. Nach Verfütterung von Nucleinsäuren oder von Histidin kommt es zu einer erheblichen Steigerung in der Kreatininausscheidung. Das gleiche tritt ein nach Verfütterung des an Histidin sehr reichen Eiweißkörpers Globin, dagegen hört die Vermehrung der Kreatininausscheidung auf, wenn man Globin hydrolysiert und aus den Spaltprodukten vor ihrer Verfütterung das Histidin entfernt (ABDERHALDEN und BUADZE). Auch zerschnittene Muskulatur wandelt Histidin in Kreatin um. Formelmäßig sind die Übergänge des Histidins bzw. der Purine aus den Nucleinsäuren in Kreatin verständlich, wenn man sich vorstellt, daß der in ihnen enthaltene Imidazolring aufgespalten wird, wodurch die Guanidinogruppe entstehen könnte.



Histidin



Adenin



Kreatin

Zu den stickstoffhaltigen Harnbestandteilen sind auch, trotzdem ihre Konstitution unbekannt ist, die *Fermente* zu rechnen. Man findet im Harn regelmäßig eine Ausscheidung von *Pepsin, Trypsin, Amylase, Lipase* und auch von *Maltase*. Man nimmt an, daß diese Fermente durch Resorption aus dem Magen-Darm-Kanal ins Blut gelangen und dann durch den Harn ausgeschieden werden. Es ist schon besprochen worden, daß aber auch bei Pankreaserkrankungen größere Mengen von Amylase im Harn erscheinen. Zu den im Harn ausgeschiedenen Fermenten gehören auch die Abwehrfermente (s. S. 79), so daß man ihre Bildung im Körper in sehr einfacher Weise durch Untersuchungen am Harn nachweisen kann.

2. Stickstofffreie Harnbestandteile.

Zu den N-freien Bestandteilen des normalen Harns gehören eine Reihe von organischen Säuren, die allerdings meist keine sehr hohe Konzentration erreichen. Ihre Gesamtmenge beträgt pro Tag etwa 0,5 g. An einzelnen Säuren sind nachgewiesen *Ameisensäure, Essigsäure, Buttersäure* und *Valeriansäure*, sowie eine Reihe von *höheren Fettsäuren*. Es ist aber nicht ausgeschlossen, daß die niederen Fettsäuren aus Aminosäuren stammen, aus denen sie beim Stehen des Harnes durch Fäulnis entstanden sein könnten. Regelmäßig enthält der Harn in ganz geringen Mengen, etwa 20—30 mg pro Tag, *Oxalsäure*, die besonders leicht nachweisbar ist, da sie als Calciumsalz in charakteristischer Form auskrystallisiert (s. S. 445). Sie stammt zum Teil aus pflanzlichen Bestandteilen der Nahrung, entsteht aber zum Teil auch wohl im Stoffwechsel, vielleicht beim Abbau der Kohlehydrate, vielleicht auch durch oxydative Desaminierung des Glykokolls.

Der *Milchsäuregehalt* des normalen Harns ist nur ziemlich geringfügig. Er steigt deutlich an nach angestrengter Muskelarbeit, aber auch bei

krankhaften Störungen der Leberfunktion, die zu einer Beeinträchtigung der Resynthese von Glykogen aus Milchsäure führen, ist die Milchsäureausscheidung gesteigert.

In ganz geringen Mengen, täglich etwa 50 mg, enthält der normale menschliche Harn auch die *Acetonkörper* (Aceton, Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure, s. S. 206). Bei der Störung der Endoxydation der Fettsäuren und der Aminosäuren, die bei der diabetischen Stoffwechselstörung besteht, werden sie dagegen in stark erhöhter Konzentration ausgeschieden, so daß eine Tagesmenge an Gesamtaceton von 20 g und darüber keineswegs zu den Seltenheiten gehört. Als Zwischenprodukt des Fettsäureabbaus tritt im Diabetikerharn gewöhnlich auch *Acetaldehyd* in geringen Mengen auf.

Der Traubenzucker.

Eine Frage, die ebenso wie die nach den Acetonkörpern zur Pathologie des Stoffwechsels überleitet, ist die nach dem Vorkommen von *Kohlehydraten* im Harn. Auf die Schwierigkeiten, die sich einer exakten Bestimmung des wahren Zuckerwertes im Blute entgegenstellen, ist an anderer Stelle eingegangen worden (s. S. 398). Alles dort Gesagte gilt auch für die Feststellung des Zuckergehaltes im Harn und für die Ermittlung seiner Höhe. So geben bei den üblichen Proben, wie sie zum Nachweis der reduzierenden Kohlehydrate angewandt werden (s. S. 6), viele Harne eine schwache Andeutung von Reduktion der angewandten Metalloxydlösungen. Bei sehr hochgestellten Harnen kann gelegentlich ein Zweifel bestehen, ob eine schwach positive Probe, bei der es allerdings meist nur zu einer Verfärbung der Lösung aber nicht zum Ausfallen des Kupferoxyduls bei der FEHLINGschen Probe kommt, die Gegenwart von Zucker anzeigt oder nicht. Diese Reduktionen beruhen jedoch größtenteils auf der Anwesenheit von Harnsäure und von Kreatinin. Aber auch nach Ausschaltung dieser Störung bleibt eine gewisse Reduktion übrig, die auf Traubenzucker berechnet einer täglichen Zuckerausscheidung von etwa 0,5 g entspricht. Diese Reduktion beruht anscheinend auf einem Gemisch verschiedener Kohlehydrate, an dem der normale Zucker des Organismus, der Traubenzucker, nur in ganz geringem Betrage beteiligt ist. Wahrscheinlich handelt es sich um dextrinartige Stoffe und um körperfremde Kohlehydrate, die in der Nahrung enthalten waren; denn die Höhe der Ausscheidung dieser Zuckerfraktion erfährt gewöhnlich durch die Nahrungszufuhr eine Steigerung.

Zu einer Ausscheidung von Traubenzucker kommt es dagegen, wenn dem Organismus auf einmal größere Mengen von Traubenzucker zugeführt werden, so daß die Geschwindigkeit, mit der der Zucker verarbeitet wird, nicht mit seiner Aufnahme Schritt halten kann. Es entsteht eine *alimentäre Glycosurie*. Ebenso gibt es auch eine alimentäre Fructosurie und Galactosurie. Wie bereits bei der Besprechung der Blutzuckerregulation gesagt wurde, tritt Glycosurie auf, wenn der Blutzucker einen Wert von 0,16% übersteigt. Man sagt, daß dann die Zuckerschwelle der Niere überschritten ist. Wenn wir uns daran erinnern, daß bei der Bereitung des Primärharns im Glomerulus auf jeden Fall Zucker aus dem Blute abgeschieden wird, so kann die alimentäre Glycosurie nur darauf beruhen, daß die Rückresorption des Zuckers in dem Tubulusapparat wegen der hohen Zuckerkonzentration des Blutes gestört ist. Aus dem

gleichen Grunde wird dann auch bei der *Zuckerkrankheit*, beim experimentellen *Pankreasdiabetes* und bei der *Adrenalinhyperglykämie* Zucker in den Harn abgegeben. Ganz die gleiche Ursache hat wahrscheinlich auch die Glucosurie, die bei normalem Blutzuckerspiegel nach Vergiftung mit Phlorrhizin auftritt. Der „Phlorrhizindiabetes" beruht also nicht auf einer primären Störung des Kohlehydratstoffwechsels sondern ist renalen Ursprungs und durch die Beeinträchtigung der Rückresorption des Zuckers in den Tubuli zu erklären.

Der unter pathologischen Bedingungen, vor allem also bei der Zuckerkrankheit, in den Harn ausgeschiedene Zucker ist der Traubenzucker. Bei schweren Formen des Diabetes können Zuckerkonzentrationen im Harn von 5—10% und tägliche Zuckerausscheidungen von 500 g und mehr vorkommen.

Außer der Ausscheidung von Traubenzucker gibt es gelegentlich auch gesteigerte Abgaben anderer Zucker. Wie oben schon angedeutet, kann das alimentär bedingt sein, es können aber auch Stoffwechselanomalien vorliegen. So wird gelegentlich beim Diabetes neben Glucose auch Fructose in größeren Mengen ausgeschieden; eine *Pentosurie* braucht nicht immer durch vermehrte Zufuhr von Pentosen in der Nahrung bedingt zu sein, wenn sie es auch meist ist (gewöhnlich handelt es sich dann um die Ausscheidung von Arabinose). Als physiologisch muß man die Ausscheidung von *Milchzucker* bei Schwangeren und Wöchnerinnen ansehen, die oft beobachtet wird, solange mit dem Stillen noch nicht begonnen wurde (sog. Milchstauung).

Ein besonderes Umwandlungsprodukt der Glucose ist die *Glucuronsäure*, die zwar nicht in freier Form, aber gepaart mit Phenolen also als glycosidische Verbindung, im Harn in wechselnden Mengen ausgeschieden wird. Gelegentlich wird auch eine Paarung mit Benzoesäurederivaten beobachtet, so daß Esterglucuronsäuren ausgeschieden werden (s. S. 17). Die Menge der im Harn gefundenen gepaarten Glucuronsäuren richtet sich also nach der Menge von phenolischen Derivaten, die ausgeschieden werden müssen. Die Paarung der Phenole *(Phenol, Kresole* und *Indoxyl)* ist, wie schon wiederholt betont, eine Entgiftungsreaktion, die sich in der Leber abspielt. Phenole gelangen bei gesteigerten Fäulnisvorgängen besonders im Dünndarm in stark vermehrter Menge in den Organismus und in den Harn; deshalb ist der Harn der Pflanzenfresser besonders reich an Phenolen und damit an Glucuronsäuren. Unter den gleichen Bedingungen weist auch die schon früher erwähnte Fraktion der *gepaarten Schwefelsäuren* eine bedeutende Vermehrung auf. Die Paarung mit Glucuronsäuren wird zur Entgiftung und zur Ausscheidung einer ganzen Anzahl von körperfremden Substanzen herangezogen, die nach ihrer chemischen Konstitution zu einer solchen Paarung geeignet sind, so treten Campher, Chloral, Terpentinöl und Morphin und viele andere Stoffe nach Paarung mit Glucuronsäure in den Harn über.

Im Zusammenhang mit den Kohlehydraten ist noch zu erwähnen, daß ein Kohlehydratabkömmling besonderer Art, das *Vitamin C*, ebenfalls im Harn ausgeschieden wird, sobald die Zufuhr den Bedarf des Organismus übersteigt.

3. Harnfarbstoffe.

Die Harnfarbstoffe gehören zwar zu den N-haltigen Harnbestandteilen, sollen aber gesondert besprochen werden. Der normale Harnfarbstoff wird als *Urochrom* bezeichnet. Über seine chemische Natur und über seine Beziehungen zu den bekannten Körperbausteinen ist mit Sicherheit nichts bekannt. Man hat diesen Farbstoff, der bis heute eigentlich nur durch seine gelbe Farbe charakterisiert ist, mit dem Eiweißstoffwechsel in

Zusammenhang gebracht und in ihm ein Abbauprodukt des Tyrosins aber auch des Tryptophans vermutet, ferner sind Beziehungen zu den Pyrrolfarbstoffen angenommen worden. Es läßt sich aber über die Richtigkeit dieser oder jener Vermutung noch keine Aussage machen.

Von Farbstoffen, die auch an anderen Stellen des Körpers gefunden werden, enthält der normale Harn in ganz geringen Mengen das *Bilirubin*, offenbar gelegentlich auch sein Oxydationsprodukt, das *Biliverdin*. In ganz geringen Mengen findet man stets das *Urobilinogen* und das aus ihm durch oxydative Umwandlung, besonders rasch im Sonnenlicht, entstehende *Urobilin*. Alle diese Farbstoffe treten bei Störungen der Leberfunktion in stark vermehrter Menge auf. Das Bilirubin findet man besonders bei einer Behinderung des Gallenabflusses in den Darm, Urobilinogen und Urobilin, wenn die Leber nicht in der Lage ist, das ihr vom Darm zugeführte Urobilinogen weiterzuverarbeiten oder wieder mit der Galle in den Darm auszuscheiden. Aber nicht nur bei Erkrankungen der Leber, sondern auch bei einer ganzen Anzahl von Erkrankungen anderer Art tritt Urobilinogen und damit Urobilin im Harn auf.

Hämoglobin ist im normalen Harn nicht vorhanden, tritt aber in ihn über, wenn es zu einem Zerfall der roten Blutkörperchen im Körper, zur Hämolyse, und damit zu einer Hämoglobinämie kommt. Bei Erkrankungen und Verletzungen der Niere oder der abführenden Harnwege gelangen intakte rote Blutkörperchen und damit auch Blutfarbstoff in den Harn. Im normalen Harn findet man dagegen als Umwandlungsprodukte des Hämoglobins in sehr geringen Mengen Porphyrine, und zwar anscheinend stets nur das *Koproporphyrin* und das *Uroporphyrin*. Bei als *Porphyrie* bezeichneten Stoffwechselstörungen, aber auch bei bestimmten Vergiftungen (z. B. mit Blei und den Schlafmitteln der Sulfonalgruppe) kann der Porphyringehalt des Harns außerordentliche Steigerungen erfahren (s. S. 98).

Ein weiterer Farbstoff ist das *Uroerythrin*, über dessen chemische Eigenschaften und Herkunft man noch nicht unterrichtet ist. Man erkennt es besonders leicht in sauren, an Uraten reichen Harnen, weil es mit dem Uratniederschlag ausfällt, dem es die charakteristische Farbe des *Ziegelmehlsedimentes* verleiht (s. unten). Schließlich sei noch hingewiesen auf das *Urorosein*, das zwar kein Farbstoff ist, sondern sich daran zu erkennen gibt, daß in manchen pathologischen Harnen beim Ansäuern mit Salzsäure eine rote Farbe auftritt. Wahrscheinlich entsteht es aus Indolylessigsäure durch die oxydierende Wirkung von salpetriger Säure. Diese wird durch den Zusatz der Salzsäure aus Nitriten frei, die durch Bakterienwirkung aus Nitraten des Harns gebildet worden sind.

4. Harnsedimente und -konkremente.

Verschiedentlich ist schon im Voranstehenden die Rede gewesen von Niederschlägen, die beim Stehen des Harns auftreten können. So setzt der normale Harn die aus Mucinen bestehende *Nubecula* ab. Harn, der von vornherein alkalisch ist oder durch die mit der bakteriellen Zersetzung des Harnstoffs verbundene Ammoniakbildung *(ammoniakalische Harngärung)* alkalisch wird, läßt einen Niederschlag von *Erdalkaliphosphaten* auftreten. Auch beim Erwärmen von schwach saurem oder neutralem Harn kann ein Phosphatniederschlag auftreten, der sich aber zum Unterschied von einem Eiweißniederschlag in verdünnter Essigsäure wieder auflöst. Umgekehrt fallen in einem stärker sauren Harn die

Harnsäure und ihre Salze aus und bilden mit dem Uroerythrin zusammen einen Niederschlag, den man als *Ziegelmehlsediment (Sedimentum lateritium)* bezeichnet. Der Uratniederschlag ist dadurch gekennzeichnet, daß er beim Erwärmen in Lösung geht.

Eine Reihe von krystalloiden Bestandteilen des Harnes können im Harn auskrystallisieren und sind in dem Sediment, das sich durch Zentrifugieren des Harnes gewinnen läßt, durch ihre charakteristische Krystallform mikroskopisch nachzuweisen. So das *Calciumoxalat,* das in tetragonalen Doppelpyramiden ausfällt und die sog. „Briefkuvertkrystalle" bildet. Im alkalischen Harn findet man die „Sargdeckelkrystalle" des *Magnesium-ammonium-phosphats (Tripelphosphat).* Im Harn des Pflanzenfressers kommen regelmäßig auch Niederschläge von Calciumcarbonat vor, die im menschlichen Harn selten zu finden sind. Auch die *Harnsäure* krystallisiert in besonderer Krystallform, den „Wetzsteinkrystallen", die meist durch Adsorption von Farbstoff dunkelbraun gefärbt sind.

Gelegentlich kommt es bei Störungen des Stoffwechsels oder aus Ursachen, die noch nicht genau bekannt sind, zum Auftreten von makroskopisch sichtbaren Krystallbildungen, die man als *Harnsteine* oder Harnkonkremente bezeichnet. Sie entstehen in der Blase, oft auch im Nierenbecken, und können, wenn sie nicht zu groß sind, mit dem Harn nach außen entleert werden. Die Steine bestehen aus den gleichen Stoffen, die auch als mikroskopische Sedimente im Harn gefunden werden. Es gibt also Oxalat-, Phosphat- und Carbonatsteine. Alle diese Konkremente enthalten die Kalksalze der betreffenden Säuren. Am häufigsten sind die Calciumoxalatsteine. An Harnsteinen aus organischen Stoffen kommen häufiger vor die Harnsäuresteine und sehr selten findet man Steine, die aus Xanthin oder aus Cystin bestehen (s. Cystinurie S. 375).

Außer den Sedimenten und Konkrementen aus chemisch definierten Stoffen enthält der Bodensatz des Harns auch stets zellige Elemente. Auch im normalen Harn finden sich immer Epithelien aus den Harnwegen, also dem Nierenbecken, dem Ureter, der Blase und der Urethra. Bei krankhaften Prozessen in der Niere und den Harnwegen sind die Epithelzellen sehr stark vermehrt und es finden sich außerdem Erythrocyten oder Leukocyten oder beide Arten von Blutzellen.

Schrifttum.

HUNTER, A.: The Physiology of Creatine and Creatinine. Physiologic. Rev. 2 (1922). — PINCUSSEN, L.: Physikalische Chemie des Harnes und Allgemeine Chemie des Harnes. Handbuch der Biochemie, 2. Aufl., Bd. 5, 1925 sowie Erg.-Werk Bd. 2, 1934. — SCHMITZ, E.: Der Harn. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 4, 1929.

L. Die Ausscheidungsfunktion der Haut und die Milch.

a) Die physiologischen Aufgaben der Haut.

Die Haut hat gleichzeitig und nebeneinander eine Reihe von recht verschiedenen Aufgaben. Sie schließt den Körper gegen die Außenwelt ab und schützt ihn gleichzeitig damit gegen äußere Schädigungen mechanischer und chemischer Art sowie gegen Austrocknung. Sie besorgt weiterhin einen großen Teil der physikalischen Wärmeregulation des Körpers, indem durch eine Veränderung der Durchblutung des besonders

reich verzweigten Gefäßnetzes der Subcutis die Wärmeabgabe gesteigert oder herabgesetzt werden kann. Durch besondere Sinnesapparate, die auf Schmerz-, Berührungs- und Temperaturreize reagieren, gibt sie dem Organismus Aufschluß über Vorgänge in seiner unmittelbaren Umgebung. Neben diesen Funktionen, von denen hier nicht die Rede sein soll, weil sie in den Lehrbüchern der Physiologie ausführlich behandelt werden, hat die Haut aber auch noch eine *Ausscheidungsfunktion.* Man kann in ihr zwei Arten von Drüsen von verschiedenem Bau und verschiedener Funktion feststellen, die *Talgdrüsen* und die *Schweißdrüsen.* Die Talgdrüsen sind oberflächlicher gelegene, nur bis in die Cutis reichende alveoläre Drüsen. Sie sondern den Hauttalg ab, dessen Funktion im wesentlichen in der Einfettung der Haut besteht, so daß sie weich und geschmeidig wird und gleichzeitig gegen Benetzungen geschützt ist. Die Schweißdrüsen sind lange unverzweigte tubuläre Drüsenschläuche, die bis in die Subcutis herabreichen und sich dort zu einem Knäuel aufrollen. Durch sie wird in der Hauptsache Wasser abgegeben, aber daneben auch noch eine Anzahl von festen Substanzen. Ihr Sekret bezeichnet man als *Schweiß.* Die Bildung des Schweißes erfolgt in erster Linie im Dienste der Wärmeregulation. Zu diesem Zwecke ist es aber notwendig, daß der Schweiß auf der Hautoberfläche verdampfen kann, so daß dem Körper eine entsprechende Wärmemenge entzogen wird. Das ist aber nur der Fall, wenn der Feuchtigkeitsgehalt der Luft nicht zu hoch ist. Bei sehr hoher relativer Luftfeuchtigkeit ist die Verdunstung nicht mehr möglich, und die Schweißabsonderung verliert ihre Bedeutung für die Wärmeregulation.

Durch einige Besonderheiten in der chemischen Struktur gibt sich die funktionelle Bedeutung der Haut zu erkennen. Sie hat einen relativ niedrigen Wassergehalt und ist nach dem Skelet das wasserärmste Organ des Körpers (s. Tabelle 7, S. 112), so daß die Schweißbildung ganz auf Kosten des Blutplasmas erfolgen muß. Allerdings kommt der Haut auch eine gewisse Speicherungsfähigkeit für Wasser zu. Große Wassermengen, die durch Resorption aus dem Darm ins Blut gelangt sind, werden sehr rasch aus dem Blute wieder entfernt. Da die Ausscheidung durch die Nieren nur langsam erfolgt, ist eine vorübergehende Abgabe in Wasserdepots nötig; und hier spielt die Haut eine besonders große Rolle.

Auffallend ist der ziemlich hohe Chlorgehalt der Haut, der sie zu dem größten Chlorspeicher des Organismus macht. Die große Festigkeit, die ihre mechanische Schutzfunktion begründet, erhält sie durch den Gehalt an den Gerüsteiweißen *Kollagen, Keratin* und *Elastin* (s. S. 83). Der hohe Gehalt an diesen Eiweißstoffen macht die Haut auch zum stickstoffreichsten Organ des Körpers. In der Epidermis findet sich das Keratin, und auch die verschiedenen Anhangsgebilde der Haut die Haare, Nägel und Federn bestehen aus Keratin. Die Zusammensetzung der Keratine verschiedener Herkunft weicht stark voneinander ab, alle sind sie aber durch einen besonders hohen Gehalt an Cystin ausgezeichnet. Elastin und Kollagen finden sich in der Cutis und Subcutis, sie sind verantwortlich für die Zerreißfestigkeit und die Elastizität der Haut.

Der Oberflächenschutz des Körpers, der bei den meisten Tieren durch das Keratin erfolgt, geschieht bei den Insekten durch das *Chitin* (s. S. 32), bei den Tunicaten durch das *Tunicin* (s. S. 32). Beide Stoffe gehören zu den Polysacchariden.

Eine besondere Bedeutung hat die Haut für den Körper auch dadurch, daß sie ihm gegen Lichteinwirkungen durch die bei intensiverer

Bestrahlung einsetzende Bildung dunkler Farbstoffe, der *Melanine,* einen wirksamen Strahlenschutz gewährt. Die chemische Natur der Melanine ist noch nicht mit Sicherheit bekannt. Es ist schon früher ausführlich besprochen worden, daß man sie mit dem Tyrosin in Zusammenhang bringt (s. S. 298).

b) Der Hauttalg.

Über die genaue Zusammensetzung des Sekretes der Talgdrüsen der menschlichen Haut ist nicht sehr viel bekannt, weil die täglich von der ganzen Körperoberfläche abgegebenen Talgmengen nur wenige Gramm zu betragen scheinen und weil es außerdem nur schwer möglich ist Talg zu gewinnen, der nicht mit Schweiß oder mit abgeschilferten verhornten Epithelien vermischt wäre. Es finden sich in ihm größere Mengen von Neutralfetten, daneben ist neuerlich in dem menschlichen Talg ein einwertiger Alkohol mit 20 C-Atomen, der *Eikosylalkohol* ($C_{20}H_{41}OH$), aufgefunden worden. Da das Vorkommen von höheren Fettsäuren wahrscheinlich ist, enthält der Talg also wohl auch den pflanzlichen Wachsen entsprechende Stoffe. Der Gehalt an freiem und verestertem Cholesterin beruht anscheinend auf der Beimengung der verhornten Epithelien. Die Talgabscheidung sinkt bei Herabsetzung der Außentemperatur, sie ist aber weder bei vermehrter Schweißabsonderung noch bei verstärkter körperlicher Arbeit gesteigert. Die Verteilung der Talgdrüsen auf der Körperoberfläche ist nicht gleichmäßig; besonders reich an Talgdrüsen sind die Kopf- und die Gesichtshaut, doch gibt es auch dabei starke individuelle Verschiedenheiten.

c) Der Schweiß.

Der Schweiß ist eine getrübte, farblose Flüssigkeit von salzigem Geschmack. Durch seinen Gehalt an niederen Fettsäuren hat er einen eigenartigen aromatischen Geruch. Es ist zu unterscheiden zwischen der eigentlichen Schweißabgabe, also der sichtbaren Ausscheidung von Wasser durch die Haut *(Perspiratio sensibilis)* und einer Wasserabscheidung in Dampfform, die nicht als Schweißabgabe erkennbar ist *(Perspiratio insensibilis)* und die man nur durch sehr genaue Wägungen des unbekleideten Körpers feststellen kann. Eine Perspiratio insensibilis erfolgt auch durch die Ausatmungsluft. Ein erheblicher Teil der auf die Haut zu beziehenden unmerklichen Wasserabgabe kommt nicht durch die Schweißdrüsen sondern durch das Oberflächenepithel der Haut zustande. Die Epithelzellen können aber lediglich Wasser ausscheiden und auch die durch die Schweißdrüsen erfolgende Wasserabgabe bei der Perspiratio insensibilis ist höchstens mit der Ausscheidung sehr geringer Mengen von festen Stoffen verbunden. Die Schweißabsonderung wird nervös vom Zentralnervensystem gesteuert. Sie kann auf psychischem Wege ausgelöst werden (Angstschweiß). Der eigentliche adäquate Reiz ist aber eine Temperaturerhöhung des Blutes, so daß auch lokale Erwärmungen der Haut, die zu einer Schweißabgabe führen, erst durch Vermittlung des Zentralnervensystems wirksam werden.

Die Menge des täglich durch die Haut abgegebenen Wassers beträgt etwa 800—1000 ccm, von denen ungefähr ein Drittel auf die unmerkliche Wasserabgabe entfällt. Da die Verteilung der Schweißdrüsen in den verschiedenen Hautbezirken stark schwankt — am reichlichsten finden sie sich im

allgemeinen an den Handflächen und Fußsohlen — ist die Schweißbildung verschiedener Hautbezirke nicht gleich. Bei starker Erwärmung oder im Gefolge angestrengter Körpertätigkeit steigt die Schweißabsonderung erheblich an und kann dann bis zu 4 oder mehr Liter betragen, ja in den Tropen sind bei körperlicher Arbeit und gleichzeitigem Ersatz des ausgeschiedenen Wassers Schweißmengen von 10—15 Litern beobachtet worden. Das *spezifische Gewicht* des Schweißes ist niedriger als das des Blutplasmas, aus dem er entsteht, es beträgt nur 1,005—1,013; die Gefrierpunktserniedrigung ist auch geringer und liegt zwischen 0,24 bis 0,42°. Die ziemlich erheblichen Schwankungen deuten darauf hin, daß die Zusammensetzung des Schweißes offenbar sehr verschieden sein kann. Die Unterschiede betreffen in erster Linie den *Kochsalzgehalt.* Der Schweiß enthält normalerweise zwischen 0,3 und 0,4% NaCl, bei gesteigerter Schweißabgabe kann der Gehalt sogar bis auf 0,5% ansteigen, bei sehr geringer Schweißproduktion dagegen weit unter den Normalwerten liegen; es wird also offenbar durch eine Steigerung der Wasserabgabe eine deutliche Verminderung im Chlorbestand des Körpers verursacht. Diese Chlorverarmung geht zuweilen soweit, daß nach einer stärkeren Schweißabsonderung sogar noch ein weiterer Wasserverlust verzeichnet werden kann. Es ist eigentümlich, daß der Chloridgehalt des Blutplasmas auch nach sehr erheblicher Schweißproduktion kaum verändert ist, die Chloride müssen demnach entweder aus der Haut selber stammen oder wenn sie vom Blut abgegeben werden, rasch wieder aus anderen Quellen ersetzt werden. Gegenüber dem Kochsalzgehalt treten alle übrigen Bestandteile des Schweißes weit zurück. Von Bedeutung ist aber vielleicht die Tatsache, daß der an sich geringe *Kaliumgehalt* immer den Kaliumgehalt des Blutplasmas übersteigt und daß gerade die Kaliumausscheidung bei verstärkter Schweißproduktion relativ besonders hoch ist. Man hat die Ermüdungserscheinungen des Muskels mit diesem Kaliumverlust in Zusammenhang gebracht. An sonstigen anorganischen Bestandteilen finden sich in sehr geringer Menge *Calcium-* und *Magnesiumphosphate* sowie *Sulfate.*

Der Gehalt an *organischen* Stoffen ist ziemlich niedrig. Man findet kleine Mengen von *Eiweiß,* daneben niedermolekule stickstoffhaltige Bestandteile; der Gesamt-N-Gehalt beträgt etwa 0,05%. Der größte Teil davon ist *Harnstoff,* dessen Menge auch großen Schwankungen unterliegt. Bei verstärkter Schweißabgabe soll der Harnstoffgehalt etwa auf das 2- bis 3fache des normalen ansteigen. Außer Harnstoff kommt in minimaler Menge auch *Harnsäure* vor. Auch *Kreatinin* wird mit dem Schweiß ausgeschieden. Die Ausscheidung steigt bei stärkerer Muskelarbeit an. Von Aminosäuren ist regelmäßig *Serin* gefunden worden. Außerdem kommen vor *Aceton* und *Milchsäure.* Nach angestrengter körperlicher Arbeit steigt der gewöhnlich sehr niedrige Milchsäuregehalt auf hohe Werte an. Nach einem Fußballspiel wurden z. B. im Schweiß der Spieler mehrere Gramm Milchsäure gefunden. Das ist viel mehr als gleichzeitig im Harn ausgeschieden wird. Die Milchsäureausscheidung in den Schweiß ist für den Körper sehr zweckmäßig. Die Reaktion des Schweißes entspricht gewöhnlich einem ph-Wert von etwa 5, sie kann aber auch Werte von ph 3 erreichen. Bei einer solchen Reaktion ist die Ausscheidung der Milchsäure nur mit einem ganz geringfügigen Alkaliverlust verbunden, wogegen bei der um mehrere ph-Einheiten alkalischeren Reaktion des Harns mit der Milchsäure eine viel größere Alkalimenge ausgeschieden werden müßte (s. S. 433). Es ist also

unter bestimmten funktionellen Bedingungen sehr mit der Bedeutung der Abgabe von Säuren in den Schweiß für das Säure-Basen-Gleichgewicht zu rechnen.

Eine sehr viel untersuchte Frage ist die, ob die weitgehende Ähnlichkeit, die in der qualitativen Zusammensetzung von Harn und Schweiß besteht, auch darin ihren Ausdruck findet, daß bei einem Versagen der Nierentätigkeit eine vermehrte Ausscheidung von harnfähigen Stoffen durch die Haut eintreten kann. Es kann anscheinend bei Nierenerkrankungen Kochsalz vermehrt durch die Haut ausgeschieden werden und auch geringfügige Steigerungen der Harnstoffausscheidung sind beschrieben worden, doch fällt dies für die Entlastung der Niere oder für den Ersatz ihrer Funktion nicht ins Gewicht.

Es sei noch erwähnt, daß der *Gaswechsel* durch die Haut gegenüber dem Gesamtgaswechsel vernachlässigt werden kann. Nur etwa 1% der Kohlensäureabgabe und der Sauerstoffaufnahme des Körpers vollziehen sich durch die Haut.

d) Die Milch.

Es erscheint berechtigt, die Milch in Zusammenhang mit der Haut zu behandeln, weil die *Milchdrüsen,* in denen sie gebildet wird, sich aus der Epidermis herleiten und phylogenetisch den Talgdrüsen entsprechen. Die ruhende Milchdrüse besteht nur aus einem spärlichen, epithelialen Parenchym, das von straffem Bindegewebe zusammengehalten wird und in reich entwickeltes Fettgewebe eingelagert ist. Nach der Befruchtung eines Eies beginnt im mütterlichen Organismus eine mächtige Entwicklung des drüsigen Gewebes unter Einschmelzung des Bindegewebes. Die Entwicklung wird ausgelöst durch hormonale Einflüsse, die vom Ovarium, vielleicht auch von der Placenta ausgehen und gegen Ende der Schwangerschaft, wenn die Milchbildung einsetzt, tritt noch die Wirkung eines besonderen Hormons des Hypophysenvorderlappens hinzu. Das in den ersten Tagen ihrer Tätigkeit gebildete Sekret, das *Colostrum,* ist in seinen Eigenschaften und in seiner Zusammensetzung deutlich von der Milch verschieden (s. unten).

Die Milch enthält alle für die Aufzucht der Jungen erforderlichen Nährstoffe und die meisten davon auch in ausreichender Konzentration. Der Begriff Nährstoffe ist dabei soweit wie möglich zu fassen, er soll alle für die Ernährung nötigen Stoffe, nicht nur die Calorienträger der Nahrung bezeichnen. Als solche enthält die Milch Eiweiß, Fett und Kohlehydrate, als Nährstoffe im allgemeineren Sinn das Wasser, die verschiedenen Salze, die Vitamine und wohl auch noch eine Reihe anderer Stoffe, die aber nur zu einem kleinen Teil bekannt sind.

1. Eigenschaften und Zusammensetzung der Milch.

Die Milch ist eine weiße bis gelbliche Flüssigkeit von süßlichem Geschmack. Die weiße Farbe beruht auf den kleinen Fettkügelchen, die in der wässerigen Lösung der anderen Milchbestandteile emulsionsartig verteilt sind. Man führt die Emulgierung des Fettes in der Milch auf die Umhüllung der einzelnen Fetttröpfchen mit einer Eiweißmembran *(Haptogenmembran)* zurück. Ob es sich dabei um einen Eiweißkörper besonderer Art handelt, etwa ein Mucin, ist noch nicht geklärt. An sich

könnte man auch an eine Anreicherung der gewöhnlichen Eiweißkörper des Milchplasmas an den Phasengrenzflächen Fett—Wasser denken. Der Gehalt an fettlöslichen Farbstoffen *(Lipochromen)*, die zu den Carotinoiden gehören (Carotine, Xanthophyll, Lycopin, Lutein), unter denen sich also auch das Vitamin A und seine Vorstufen befinden, verleihen der Milch ihre schwach gelbliche Farbe. Es ist einleuchtend, daß alle diese Farbstoffe ursprünglich mit der Nahrung in den tierischen Organismus gelangt sind und durch die Milchdrüse wieder ausgeschieden werden. Nach Ausfällung der Fette und der Eiweißkörper erhält man als Filtrat die *Molke*, und zwar die „saure Molke" nach Ausfällung mit schwachen Säuren (Essigsäure, Milchsäure), bei der Labgerinnung die „süße Molke". Auch die Molke enthält geringe Mengen von (wasserlöslichen) Farbstoffen *(Lyochrome)*, von denen bisher das *Lactoflavin* (Vitamin B_2), isoliert wurde.

Der Wassergehalt der Milch und ihr Gehalt an krystalloid gelösten Stoffen ist ziemlich konstant, wogegen Fett- und Eiweißmengen recht großen Schwankungen unterworfen sind. Man hat daher angenommen, daß an der Bildung der Milch zwei Vorgänge beteiligt sind, von denen der erste als eine einfache Ultrafiltration aus dem Blutplasma das Wasser und die Salze abscheidet. Die zweite Phase betrifft die Bildung der charakteristischen Milchbestandteile, des Eiweißkörpers Casein, des Milchfettes und des Milchzuckers. Da diese Stoffe an anderen Stellen des Körpers nicht gefunden werden, müssen sie durch eine *aktive Tätigkeit der Drüsenzellen* gebildet werden.

Die quantitative Zusammensetzung der Milch der verschiedenen Tierarten weicht voneinander ziemlich erheblich ab und auch bei verschiedenen Angehörigen der gleichen Art findet man deutliche Unterschiede. Unterschiede ergeben sich ferner durch die Art der Fütterung. Für die menschliche Ernährung sind besonders wichtig die Differenzen zwischen der Kuhmilch und der Frauenmilch, da bei einer künstlichen Ernährung des Säuglings wegen ungenügender Milchproduktion der Mutter für einen zweckmäßigen Ersatz gesorgt werden muß. Die Tabelle 84 stellt die wichtigsten Unterschiede in der Zusammensetzung der Kuhmilch und der Frauenmilch zusammen.

Tabelle 84.
Prozentische Zusammensetzung der Frauenmilch und der Kuhmilch.

	Eiweiß	Fett	Zucker	Salze
Frauenmilch	1,9	3,5	6,6	0,2
Kuhmilch	3,7	3,5	4,5	0,7

Die Kuhmilch ist also reicher an Eiweiß und Salzen, ärmer an Zucker. Da zu hohe Eiweißzufuhr beim Säugling zu schweren Gesundheitsstörungen führt, muß die zur künstlichen Ernährung verwandte Kuhmilch verdünnt werden, damit sinkt ihr Kohlehydrat- und ihr Fettgehalt. Man gleicht das calorische Defizit durch Zulage von Kohlehydrat und zweckmäßig auch von Butter aus.

α) Anorganische Bestandteile.

Unter den Salzen der Milch überwiegen die *anorganischen Phosphate*, die vorwiegend als Calciumphosphat, daneben als Kaliumphosphat vorkommen. Relativ hoch ist auch der Gehalt an *Kochsalz* und *Citraten*. In wesentlich geringerer Menge kommen vor *Bicarbonat, Sulfate, Magnesium-* und *Eisensalze*. Hinsichtlich der Mengen der einzelnen Salze bestehen

zwischen den verschiedenen Milcharten bemerkenswerte Unterschiede. Nach BUNGE ist die Zusammensetzung der Milchasche bei schnell wachsenden Tieren der Zusammensetzung der Asche der Jungen dieser Tiere ganz außerordentlich ähnlich. Für langsam wachsende Tiere, auch für den Menschen, trifft das nicht zu, weil während des größten Zeitraums des Wachstums die Zufuhr anderer Nahrungsmittel eine wesentlich

Tabelle 85. Prozentische Zusammensetzung der Asche der Milch und der Säuglinge verschiedener Tiere (berechnet als Oxyde). (Nach ABDERHALDEN.)

	Hund		Kaninchen		Meerschweinchen		Mensch	
	Säugling	Milch	Säugling	Milch	Säugling	Milch	Säugling	Milch
K_2O . .	8,49	11,86	10,84	10,06	8,09	9,69	7,06	32,04
Na_2O . .	8,21	5,75	5,96	7,92	6,79	9,00	7,67	13,1
CaO . .	35,84	33,74	35,02	35,65	32,36	31,07	38,08	13,9
MgO . .	1,61	1,57	2,19	2,20	3,44	3,10	1,43	1,9
Fe_2O_3 . .	0,34	0,12	0,23	0,08	0,28	0,17	0,94[1]	0,07
P_2O_5 . .	39,82	36,79	41,94	39,86	41,79	37,02	37,66	11,4
Cl . . .	7,34	13,14	4,94	5,42	9,46	12,84	6,61	21,7

größere Rolle spielt. Bei den schnell wachsenden Tieren reicht nach Tabelle 85 allein der Eisengehalt der Milch nicht an den Eisengehalt des Tieres heran; für den Menschen ist das Mißverhältnis noch größer. Dieses Defizit wird anscheinend dadurch ausgeglichen, daß das Neugeborene einen größeren Eisenvorrat mitbringt.

β) Kohlehydrate.

Das Kohlehydrat der Milch ist der *Milchzucker*. Über seine Struktur s. S. 24. Da im übrigen Organismus der Milchzucker nicht vorkommt, muß man seine Bildung auf eine aktive Tätigkeit der Milchdrüse zurückführen. Man nimmt an, daß die Quelle des Milchzuckers der Traubenzucker des Blutes ist. Einen Anhaltspunkt für diese Anschauung bietet die Tatsache, daß das Blut, das die Milchdrüse durchströmt hat, einen niedrigeren Blutzuckergehalt aufweist als das Blut im übrigen Gefäßsystem. Außerdem ist nachgewiesen worden, daß zerkleinerte Milchdrüse aus zugesetztem Rohrzucker Milchzucker bilden kann und daß Schnitte der Milchdrüse aus Traubenzucker Milchzucker bilden. Es muß demnach also in der Drüse ein Teil des Traubenzuckers durch sterische Umwandlung in Galactose übergehen. Daß die Drüse eine Vorstufe enthält, aus der Milchzucker entstehen kann, beweist die Milchzuckerbildung in Macerationssäften der Drüse. Man könnte sich vorstellen, daß als Quelle der Galactose vielleicht die Eiweißkörper dienen könnten, deren teilweise recht hoher Galactosegehalt in den letzten Jahren in zunehmendem Maße erkannt wurde. Jedoch liegen experimentelle Unterlagen für eine solche Bildung nicht vor.

Neben dem Milchzucker enthält die Milch vielleicht noch in sehr geringen Mengen ein *Dextrin* und eine *Pentose*, sowie zwei noch nicht näher erforschte Isomere der Lactose, die *Gynolactose* und die *Allolactose* (s. S. 24).

[1] $Fe_2O_3 + Al_2O_3$.

γ) Das Milchfett.

Das Milchfett ist der Hauptbestandteil der *Butter*. Über die in ihm enthaltenen Fettsäuren ist schon früher berichtet worden (s. S. 35). Es sei daran erinnert, daß es fast nur aus Glyceriden mit verschiedenen Fettsäuren, also aus gemischten Glyceriden, besteht. Unter den Fettsäuren überwiegt weitaus die Ölsäure, in größerer Menge kommen noch vor Buttersäure, Myristinsäure und Palmitinsäure; die anderen Säuren treten dagegen weit zurück, vor allem der Stearinsäuregehalt ist außerordentlich niedrig. Zum Unterschiede von der Kuhmilch enthält die Frauenmilch nur sehr wenig niedere Fettsäuren. Zahlreiche Fütterungsversuche zeigen, daß körperfremde Fette der Nahrung in die Milch übergehen können, weiterhin scheinen auch Depotfette in der Milch zur Ausscheidung gelangen zu können. Bedeutungsvoller ist aber wahrscheinlich die Feststellung, daß das die Milchdrüse verlassende Blut arm an Phosphatiden und dafür reich an anorganischem Phosphat ist, daß also anscheinend die Fettbildung wenigstens zu einem Teil aus den Phosphatiden des Blutes erfolgt.

Neben Neutralfetten enthält die Milch auch in ganz geringen Mengen *Phosphatide* und freies sowie verestertes *Cholesterin,* sowie in kleinen Mengen *Ergosterin.*

δ) Die Eiweißkörper.

Der wichtigste und zugleich für sie charakteristische Eiweißkörper der Kuhmilch ist das *Casein.* Wenn man durch Zusatz von verdünnter Essigsäure das Casein vorsichtig und vollständig ausfällt, so gibt das Filtrat, die saure Molke, noch eine positive Eiweißreaktion. Sie enthält noch zwei weitere Eiweißkörper, das *Lactalbumin* und das *Lactoglobulin,* die allerdings mengenmäßig weit hinter dem Casein zurücktreten. So beträgt der Gehalt der Kuhmilchmolke an Lactalbumin nur etwa 0,5%, und der Gehalt an Lactoglobulin ist noch sehr viel niedriger; er soll nur 0,1% des Gesamtmilcheiweißes ausmachen. In der Frauenmilch ist die Verteilung der Eiweißkörper anders. Sie enthält nur etwa 0,3% Casein gegenüber 0,7% Lactalbumin. Die Tabelle 86 zeigt, wie sich Frauenmilch und Kuhmilch in bezug auf ihre Eiweißkörper und wie sich diese Eiweißkörper durch ihre Zusammensetzung unterscheiden.

Tabelle 86. Analyse von Casein und Lactalbumin aus Frauen- und Kuhmilch. (Nach Plimmer und Lowndes.)

	Kuhmilch		Frauenmilch	
	100 g Milch enthalten			
	Casein	Lactalbumin	Casein	Lactalbumin
	2,28	0,71	0,32	0,68
	100 g Eiweiß enthalten			
Arginin	3,7	3,9	3,7	5,0
Histidin	1,7	1,8	1,5	1,6
Lysin	6,1	6,2	5,3	6,6
Tryptophan	1,4	1,8	0,9	2,5
Tyrosin	5,8	3,6	5,2	4,4
Cystin	0,4	3,4	0,6	4,4
Methionin	2,9	2,2	2,8	1,3

Das *Casein* wird wahrscheinlich in der Drüse auf Kosten der Aminosäuren des Blutes gebildet, da der Aminosäuregehalt des Blutes, das durch die tätige Milchdrüse geströmt ist, stark erniedrigt ist. Das Casein gehört zu den Phosphoproteiden (s. S. 84), die Phosphorsäure liegt wenigstens teilweise in Bindung an Serin, als Serinphosphorsäure vor (s. S. 84). Da sein I.P. weit im sauren Gebiet liegt, ist es bei der neutralen Reaktion der Milch als Säure dissoziiert und bindet daher eine ziemlich große Menge von Kationen, und zwar von Calciumionen. Cal-

ciumcaseinat-Lösungen überziehen sich beim Erwärmen mit einem Häutchen. Ob sich das Frauenmilchcasein vom Kuhmilchcasein prinzipiell unterscheidet, ist nicht sicher. Chemische Unterschiede, die über die üblichen Differenzen zwischen gleichartigen Eiweißkörpern hinausgingen, haben sich nicht auffinden lassen (vgl. Tabelle 86). Dagegen bestehen Unterschiede in der Ausfällbarkeit durch Säuren. Das Kuhmilchcasein fällt in groben und schweren Flocken aus, das Frauenmilchcasein in viel feineren Flocken und nach ultramikroskopischen Untersuchungen ist anzunehmen, daß sich auch in der Kuhmilch von vornherein das Casein in viel gröber dispersem Zustand befindet als in der Frauenmilch. Vielleicht bedingen lediglich diese physiko-chemischen Unterschiede den Unterschied in der Fällbarkeit. Eine der charakteristischen Eigenschaften des Caseins ist seine Ausflockung bei der *Labgerinnung,* über die schon früher ausführlich berichtet wurde (s. S. 310).

Das *Lactalbumin* gerinnt beim Kochen der Milch zu einem Teil und überzieht sich anscheinend zudem noch mit einer Schicht von unlöslichem Calciumcarbonat, so daß sich das Milchhäutchen ausbildet. Das genuine Albumin der Milch soll ein Molekulargewicht von weniger als 1000 haben, wenn man es mit Ammonsulfat aussalzt, steigt das Molekulargewicht an, und es finden sich zwei Fraktionen mit Gewichten von 12000 bzw. 25000. Gerade diese Tatsache zeigt besonders deutlich, daß die Aussalzung sehr häufig die Molekülgröße der Eiweißkörper ändern kann. Das *Lactoglobulin* ist in seinen Eigenschaften noch wenig charakterisiert. Man nimmt allerdings an, daß die Globulin- und Albuminfraktion der Milch mit den entsprechenden Serumeiweißfraktionen nahe verwandt sind und aus ihnen entstehen.

ε) Vitamine und Fermente.

Wie schon bei der Besprechung der einzelnen Vitamine früher angegeben wurde, enthält die Milch die meisten Vitamine, besonders reichlich anscheinend *A*, B_1 und *C*. B_2 und vor allem das so wichtige *D* kommen in sehr viel geringeren Mengen vor. Der Gehalt der Milch an allen Vitaminen ist großen Schwankungen unterworfen, die besonders durch die Art des Futters bedingt sind. Jedoch ist zu berücksichtigen, daß Vitamine im Organismus gespeichert werden können und daß vorübergehend die Milch mehr von dem einen oder anderen Vitamin enthalten kann als dem Vitamingehalt der Nahrung entspricht. Für den Gehalt an Vitamin D ist besonders bedeutungsvoll, daß die Tiere auf der Weide gehalten und damit der ultravioletten Strahlung ausgesetzt werden.

Die Milch enthält ferner eine ganze Reihe von *Fermenten.* Sie stammen zum Teil aus den Zellen der Milchdrüse und werden anscheinend bei der Milchbereitung mit abgegeben. Der Gehalt an einer Lipase ist vielleicht für die Verdauung des Milchfettes bedeutungsvoll. Daneben enthält die Milch aber auch immer Bakterien und damit deren Fermente. Es ist praktisch unmöglich, völlig keimfreie Milch zu erhalten, da die Bakterien sich bereits in den Milchgängen der Drüse befinden. Da diese Bakterien besonders milchsäurebildende Fermente enthalten, ist die bei länger aufbewahrter Milch besonders bei höherer Außentemperatur spontan oder beim Aufkochen eintretende Milchgerinnung verständlich. (Diese Säuregerinnung darf nicht mit der Labgerinnung verwechselt werden. Die Säuregerinnung ist eine isoelektrische Ausfällung des Caseins, die Labgerinnung beruht

auf seiner fermentativen Umwandlung.) Unter den körpereigenen Fermenten finden sich proteolytische, diastatische und fettspaltende Fermente, sowie Oxydationsfermente. Das Vorkommen der Oxydationsfermente ist von praktischer Bedeutung. Das SCHARDINGER-*Enzym* (s. S. 292) wird beim Erhitzen der Milch zerstört, erhitzte Milch hat also die Eigenschaft verloren, Methylenblau durch Aldehyde zu Leukomethylenblau zu reduzieren.

2. Das Colostrum.

Das Colostrum, das kurz vor dem Eintritt der Geburt und in den ersten Tagen des Wochenbettes abgesondert wird, unterscheidet sich von der Milch durch seine deutlich gelbe Farbe, durch sein wesentlich höheres spezifisches Gewicht, das auf einem viel größeren Eiweißgehalt beruht, sowie dadurch, daß in ihm massenhaft Leukocyten, sog. *Colostrumkörperchen,* enthalten sind. Beim Frauenmilchcolostrum kann der Eiweißgehalt so hoch sein, daß es beim Erwärmen gerinnt. Die Vermehrung des Eiweißes betrifft weniger das Casein als die beiden anderen Eiweißkörper, besonders die Globulinfraktion, womit die Koagulierbarkeit erklärt wird. Im Laufe einiger Tage wandelt sich das Colostrum allmählich in die Milch um.

Schrifttum.

GRIMMER, W.: Milchdrüse und Milch. Handbuch der Biochemie, 2. Aufl. Erg.-Werk Bd. 2. Jena 1934. — SCHLOSSMANN, A. u. A. SINDLER: Milchdrüse und Milch. Handbuch der Biochemie, 2. Aufl. Bd. 4. Jena 1925.

Sachverzeichnis.

Abderhaldensche Reaktion 79.
Abnutzungsquote 330.
Abwehrfermente 79, 399, 441.
Acceleransstoff 240.
Acetal 12.
Acetaldehyd 345f., 349f., 442.
Acetalphosphatide 42.
Acetessigsäure 206, 350, 355.
Acetoin 251.
Aceton 206, 350, 355, 365, 442, 448.
Acetonkörper 206, 442.
Acetylcholin 39, 241, 417.
Achroodextrine 31.
Achylie 306.
Acidalbumine 78.
Acidose 206, 359, 410.
Acrolein 35.
Acrose 14.
Acylasen 270.
Adamkiewiczsche Probe 68, 78.
Addisonsche Krankheit 197.
Adenin 89, 441.
—, Abbau 380.
Adeninthiopentose 91.
Adenosin 90f., 242, 380.
—, Kreislaufwirkung 242.
Adenosindesamidase 270, 380.
Adenosindiphosphorsäure 92, 345, 421.
Adenosinphosphorsäure s. Adenylsäure.
Adenosintriphosphorsäure s. Adenylpyrophosphorsäure.
Adenylpyrophosphorsäure 92, 242, 345, 421f.
—, Bedeutung für Kohlehydratstoffwechsel 345, 421f.
—, —, Muskelchemismus 425.
Adenylsäure 90, 242, 345, 380, 421.
—, Ammoniakbildung 380, 421.
—, Bedeutung für Muskelkontraktion 425f.
—, Kreislaufwirkung 242.
—, Muttersubstanz der Harnsäure 380.
Adenylsäuredesamidase 270, 380.
Adenylsäuresystem, Co-Ferment der Milchsäurebildung 338, 345.
Adermin 180.
Adipinsäure 358.
Adiuretin 239.
Adrenalin 68, 201f.
Adrenalsystem 196.
Adrenergische Fasern 241.
Adrenochrom 203.
Adrenosteron 199.
Adsorption 144.
—, gerichtete 144.
—, komplexe 260, 315.
Adsorptionsisotherme 145.
Adsorptionskonstante 145.
Adynamie bei Nebenniereninsuffizienz 196.
Äpfelsäure 295, 349f., 420.
Äquivalentadsorption 146.
Ätherglucuronsäure 17.
Ätherschwefelsäure 316, 435, 443.
Äthylalkohol 345, 350.
Ätioporphyrin I 100.
— III 95.
Agar-Agar 33.
Agglutinine 399.
Agmatin 376.
Akromegalie 228.
Aktivitätskoeffizient 126.
Aktivitäts-ph-Kurven 252.
Akzessorische Nährstoffe, s. Vitamine.
Alanin 64.
—, Bildung aus Milchsäure 362.
β-Alanin 64, 73.
Alanylglycin 71.
Albumine 83, 396.
Albumosen 70.
Aldehydbildung aus Ketosäuren 367.
Aldehydmutase 297.
Aldehydoxydase 292.
Aldolase 342, 345.
Aldolkondensation 350.
Aldosen 2, 5.
Alimentäre Glykosurie 335, 442.
Alkalialbuminate 78.
Alkaliflut 310, 435.
Alkalireserve 410f.
Alkalose 410.
Alkaptonurie 373.
Alkoholische Gärung 336, 345f.
Allantoin 381f., 438.
Allen-Doisy-Reaktion 225.
Allocholansäure 50.
Allolactose 24.
Alloxan 177.
Alloxazin 177.
Alloxazinnucleotide 92, 291f.
Alterung der Kolloide 158, 429.
Am- (alloiomorphe) Zucker 13.
Ameisensäure 8, 269, 441.
Amidasen 248, 268.
Amine, proteinogene 63, 318, 369.
Amino-benzoyl-brenztraubensäure 374.
α-Amino-β-oxy-buttersäure 65.
α-Aminobuttersäure 65.
Aminogalactose 19.
Aminoglucose 19.
Aminogruppen, Bestimmung nach van Slyke 61.
Aminoxydase 370.
Aminopherase 363.
Aminopolypeptidasen 272.
Aminosäuren 58f.
—, Abbau 364f.

Aminosäuren, aliphatische 63f.
—, Aminbildung 63, 318, 369.
—, Ausscheidung im Harn 437.
—, Benzoylverbindungen 60.
—, β-Naphthalinsulfone 60.
—, biologische Wertigkeit 69, 331, 360.
—, cyclische 68.
—, Desaminierung 365f.
—, Einteilung 63.
—, Einwirkung von salpetriger Säure 61.
—, Entstehung aus Oxy- und Ketosäuren 61, 361f.
—, — von Oxy- und Ketosäuren aus 61, 366.
—, Esterchlorhydrate 62, 71.
—, glucoplastische 372.
—, Harnsäurebildung 377.
—, ketoplastische 372.
—, Resorption 322.
—, Synthese 62, 360f.
—, Umaminierung 363f.
d-Aminosäure-oxydase 292, 366.
l-Aminosäure-oxydase 370.
Aminozucker 19.
Ammoniakbildung, Leber 367.
—, Muskel 421.
—, Niere 367, 436.
Ampholyte 58, 137f.
Amygdalin 267.
Amylalkohol, Bildung aus Isoleucin 371.
Amylase 266, 305, 312, 314.
Amylodextrine 31.
Amylopektin 30f.
Amylose 30.
Anämie, perniziöse 180.
Anahämin 180.
Anaphylaktischer Schock 322, 400.
Androstan 217, 222.
Androstandiol 218.
Androstendiol 227.
Androstendion 218.
Androsteron 217f.
Aneurin 172f.
Anion 125.
Anorganische Bausteine des Körpers 109.
Anserin 73f.
Antiketogene Substanzen 359.
Antithyreotrope Substanz 233.
Antitoxine 399.
Apozymase 246.
Arabinose 15, 17.
Arachidonsäure 40.
Arachinsäure 35.
Arginase 66, 268, 368.
Arginin 66, 81, 268, 368, 376, 418, 440.
—, Abbau 376.
—, Bedeutung für Harnstoffbildung 368.
—, Kreatinstoffwechsel 440.
Argininphosphorsäure 420.
Arsenvergiftung 387.
Aschheim-Zondeksche Reaktion 232.
Ascorbinsäure 183, 294, 348; s. auch Vitamin C.
Asparagin 67, 269.
Asparaginase 269.
Asparaginsäure 67, 267, 372.
Asparaginyl-histidin 73.
Assimilation der Kohlensäure 109.
— der Nahrungsstoffe 301, 332.
Assimilatorischer Quotient 109.
Astacin 52.
Asymmetrisches C-Atom 3.
A.T. 10 214.
Atmungsferment (Warburg) 105, 284f.
Austauschadsorption 146.
Autolyse 272, 388.
Autooxydation 281.
Avitaminosen 167.
Avogadrosches Gesetz 121.

Bakterienflora im Darm 313, 317.
Basedowsche Krankheit 210.
Bauchspeicheldrüse s. Pankreas.
Baustoffwechsel 57, 326f.
Beckmann-Apparat 122.
Behensäure 35.
Bence-Jonessches Eiweiß 83, 437.
Benzaldehyd 267.
Benzidinprobe 299.
Benzoesäure 60, 270, 354, 361.
Benzol, Abbau 374.
Benzoylchlorid 60.
Beri-Beri 171f.
Bernsteinsäure 283, 350, 372, 420.
—, Bedeutung für Gewebsatmung 295.
Betain 40, 60, 352, 370, 417.
Betriebsstoffwechsel 57.
Bienenwachs 39.
Biermersche Krankheit 180.
Bilirubin 102, 316, 398, 444.
—, Nachweis nach Hymans van den Bergh 103, 398.
Biliverdin 101f., 316.
Bioelemente 116.
Biokatalysatoren 244.
Biologische Wertigkeit, Aminosäuren 69, 360.
— —, Eiweißkörper 69, 331.
Biose 2, 14.
Biuretreaktion 70.
Blausäure, Wirkung auf Oxydationen 283f.
Blut 390f.
—, Abwehrreaktionen 399.
—, Alkalireserve 410f.
—, Fermente 399.
—, Gefrierpunktserniedrigung 391.
—, Gerinnungszeit 392.
—, Glykolyse 403.
—, Ionenaustausch 412.
—, Kohlensäurebindung 408f.
—, Milchsäure 398.
—, osmotischer Druck 391.
—, physiko-chemisches System 407f.
—, Plasma 395.
—, Pufferung 408.
—, Reststickstoff 397.
—, Sauerstoffbindung 404.
—, Säure-Basen-Gleichgewicht 409.
—, Serum 392, 395f.
—, —, Eiweißkörper 396.
—, Suspensionsstabilität 147, 403.
—, Zusammensetzung 391.

Blutbildung 116, 180.
Bluteisen, leicht abspaltbares 101.
Bluterkrankheit 395.
Blutersatzflüssigkeiten 117.
Blutfarbstoff s. Hämoglobin.
Blutfarbstoffe, Spektren 406.
Blutgerinnung 44, 184, 193, 392f.
Blutgruppen 400.
Blutkörperchen s. Blutzellen.
—, Senkungsgeschwindigkeit 403.
Blutkuchen 402.
Blutplättchen s. Thrombocyten.
Blutzellen 402f.
Blutzucker 202f., 205f., 334, 398f.
—, Regulation 334.
Boyle-Marriotesches Gesetz 120.
Brennwert der Nahrungsstoffe 323.
Brenzkatechin-Glykolaldehyd 202.
Brenztraubensäure 340f., 343f., 351.
Briefkuvertkrystalle 445.
Bromacetat, Wirkung auf Kohlehydratstoffwechsel 339, 421.
Bromide 116.
Brownsche Molekularbewegung 152.
Butter 35, 452.
Buttersäure 35, 441.

Cachexia strumipriva 210.
Cadaverin 318, 369.
Calciferol 188.
Calciumcarbonat 114, 445.
Calciumoxalat 441, 445.
Calciumphosphat 114.
Calciumsalze 113f.
—, Bedeutung für Blutgerinnung 393f.
Calorischer Wert, O_2 und CO_2 324.
Cannizzarosche Umlagerung 38, 297, 339, 350.
Caprinsäure 35.
Capronsäure 35.
Caprylsäure 35.
Carbaminosäuren 61.
Carbaminsäure 66.
Carboanhydrase 249, 412.
Carbohydrasen 248, 264f.
Carboligase 251.
Carbonate 114.
Carboxylase 249, 350.
Carboxypolypeptidasen 272.
Carnin 380.
Carotinase 170.
Carotine 54, 170.
Carotinoide 52, 450.
Carr-Pricesche Reaktion 171.
Casein 81, 84, 452.
Caseinogen 84.
Cellobiase 32.
Cellobiose 23, 27.
Cellulase 32.
Cellulose 27, 32.
Cerebron 44.
Cerebronsäure 44.
Cerebroside 43.
Cerotinsäure 35, 39.
Cetylpalmitat 38.
Chenodesoxycholsäure 51.
Chitin 32, 446.
Chitobiose 33.
Chitosamin 19, 32.
Chlorhämin 96.
Chloride 113, 116.
Chlorocruorin 105, 286.
Chlorophyll 107, 286.
Chlorphenylalanin 366.
Cholansäure 50.
Cholecystokinin 317.
Choleinsäuren 51, 315f.
—, Bedeutung für Fettresorption 315, 321.
Cholestan 46.
Cholestanol 46.
Cholesterin 47, 188, 316, 321.
Cholesterin, Resorption 321.
—, Synthese im Organismus 49.
Cholesterinesterasen 262, 321.
Cholin 39, 60, 241, 352, 370, 440.
Cholinergische Nerven 241.
Cholinesterase 241, 261.
Cholsäure 51.
Chondroitinschwefelsäure 85.
Chondroproteide 85.
Chondrosamin 19.
Chromaffines System 196.
Chromoproteide 86, 94, 416.
Chylus 401.
Chymosin 275.
Chymotrypsin 278.
Chymus 311.
cis-Aconitsäure 349.
Citronensäure 349.
Citrullin 66, 367f.
Clauberg-Test 226.
Clupein 81.
Co-Carboxylase 173f.
Co-Dehydrase I 289f., 345.
— II 289f.
Co-Enzymfaktor 293.
Co-Fermente 246, 289f.
— der Milchsäurebildung 338, 344f.
—, wasserstoffübertragende 289.
Coffein 90.
CO-Hämoglobin 407.
Colamin 39.
Colostrum 449, 454.
Coma diabeticum 206.
Cori-Ester 21, 338, 341.
Corpus luteum-Hormon s. Progesteron.
Corticosteron 198f.
Corticotropes Hormon 234.
Cortin 198.
Co-Zymase 246, 289, 345.
α-Crocetin 54.
Crocin 54.
Cyanhydrinsynthese 7.
Cyclo-pentano-perhydro-phenanthren 45.
Cyclosen 21.
Cystein 64.
Cysteinsäure 64, 376.
Cystin 64.
—, Abbau 375f.
Cystinurie 375, 437, 445.
Cytidin 90.

Cytidylsäure 91.
Cytochrome 106, 287.
Cytochromoxydase 287.
Cytosin 88.

Darmfäulnis 317, 437.
Darmfisteln 303.
Darmproteasen 278.
Darmsaft 278, 312.
Darmschleimhaut, Hormone 239.
Darmverdauung 312.
Dehydrasen 249, 282, 288.
Dehydrierung 280, 282f., 348f.
Dehydroandrosteron 218, 227.
7-Dehydrocholesterin 189f.
Dehydrocorticosteron 198f.
Dehydropeptidase 278, 367.
Denaturierung der Eiweißkörper 77.
— der Kolloide 152.
Depotfett 34, 351.
Desaminierung der Aminosäuren 364f.
Desmoenzyme 245.
Desmolasen 249, 279f., 297f.
Desoxycholsäure 51.
Desoxycorticosteron 198.
Desoxyribo-nucleinsäuren 88.
Desoxyribo-nucleoside 91.
Deuteroporphyrin 99.
Dextrine 31, 418, 451.
Dextrinogenamylase 266.
Dextrose s. Glucose.
Diabetes insipidus 228, 239.
— mellitus 205, 235f., 443.
Diabetogenes Hormon 235.
Diamino-monocarbonsäuren 66.
Diaminophosphatide 42.
Diaminoxydase 370.
Diaphorase 291, 293.
Diastase s. Amylase.
Dickdarm 317.
Diffusion 118, 159.
22-Dihydroergosterin 189.
Dihydrofollikelhormon 223.
Dijodtyrosin 68, 211.
Diketopiperazine 71, 76.
Dioxyaceton 2, 14, 336.
Dioxyaceton-phosphorsäure 20, 339f.
Dioxyindol 298.
Dioxyphenyl-acetaldehyd 370.
Dioxyphenylalanin 202, 298.
Dipeptid 60, 70.
Dipeptidasen 272f.
Diphospho-glycerinsäure 346, 404.
Diphospho-pyridin-nucleotid 289.
Dipol 61, 138, 155.
Disaccharide 23f.
Dismutation eines Aldehyds 38, 297.
Disperses System 149.
Dispersitätsgrad 149.
Dissimilation 332.
Dissoziation eines Ampholyten 137f.
— von Basen 128.
—, elektrolytische 124.
—, hydrolytische 132.
—, von Säuren 128.
Dissoziation starker Elektrolyte 125.
— stufenförmige 128.
— des Wassers 129.
Dissoziationskonstanten 128f., 139, 433.
—, überlappende 142.
Donnan-Gleichgewicht 159, 320, 402, 412.
Dopa 202, 298.
Du Bois, Berechnung, Körperoberfläche 323.
Durohydrochinin 192.
Durol 192.
Dynamisches Gleichgewicht 127.
Dystrophia adiposogenitalis 228.
— musculorum progressiva 440.

Eckesche Fistel 383f.
Ehrlichs Aldehydreagenz 104.
Eikosylalkohol 447.
Eisengehalt des Körpers 116.
— der Leber 382.
Eisenhydroxyd, kolloidales 154.
Eiweißkörper 56f., 74f.
—, Abbau 364f.
— als Ampholyte 78, 139.
—, Artspezifität 57, 79.
—, biologische Wertigkeit 69, 331.
—, Denaturierung 77f.
—, Einteilung 80.
—, Ergänzungswert 332.
—, Fällung durch Schwermetalle 79.
—, Fällungsreaktionen 79.
—, Koagulation 77f.
—, Molekulargewichte 73.
—, native 77.
—, parenterale Zufuhr 79, 399.
—, Pufferwirkung 78, 139f., 410f.
—, Reaktionen 78.
—, Resorption 322.
—, Sauerstoffrest 76.
—, Stoffwechsel 329f., 359f.
—, Struktur 74f.
—, Umbau 360.
—, Umsatz 329.
—, Wasserbindung 57, 74.
—, Zusammensetzung 56, 81.
—, Zwischenstoffwechsel 359.
Eiweißminimum, absolutes 57, 330.
—, physiologisches 330f.
—, praktisches 331.
Eiweißspaltung, fermentative 271f.
Elaidinsäure 36, 41.
Elastin 81, 83, 446.
Elektrische Doppelschicht 147, 159.
Elektrokinetische Erscheinungen 147.
Elektronen 125.
Elektroosmose 147.
Elektrotitrationskurven 131.
Elution 145, 258, 276.
Embden-Robison-Ester 21, 338f., 421.
Emulgierung der Fette 314.
Emulsin 24, 267.
Emulsionskolloide 151.
Endosmose 119.
Energiebedarf 323ff.
Enolase 345.
Enolform der Zucker 8.

Enterohepatischer Kreislauf 316f.
Enterokinase 272, 276, 313f.
Enzyme s. auch Fermente 243f.
Epiandrosteron 217.
Epicholestanol 47.
Epikoprosterin 47.
Epimerie der Zucker 8.
Epithelkörperchen 212.
Equilenin 223.
Equilin 223.
Erepsin 248, 278, 312.
Ergänzungsstoffe s. Vitamine 166f.
Ergosterin 48, 188f.
Ergotamin 203, 237.
Ergothionein 69.
Ergotoxin 202, 237.
Erucasäure 36.
Erythrocyten 403f.
—, Ionenpermeabilität 412f.
Erythrodextrine 31.
Erythrose 14.
Eserin 262.
Essigsäure-Acetat-Puffergemische 136.
Essigsäure 348f., 441.
— beim Kohlehydratabbau 348.
Esterasen 248, 259f.
Esterglucuronsäuren 17, 443.
Esterphosphatide 39.
Esterschwefelsäuren 435, 443.
Euglobulin 82, 396.
Exophthalmus 210.
Exosmose 119.
Extrinsic factor 180.

Fäulnisvorgänge im Darm 317.
Farbwachse 52.
Fehlingsche Probe 6.
Fermente, wasserstoffübertragende 288f.
Fermentbildung, adaptive 313.
Fermente 243f.
—, Aktivierung 252f.
—, asymmetrische Wirkung 251, 259.
—, im Blute 399.
—, Chemie 245.
—, Darmsaft 312.
—, Eindringen in Pflanzenzellen 311.
—, Einteilung 247.
—, esterspaltende 259.
—, Harn 441.
—, ionale Beeinflussung 254.
—, Kohlehydratabbau 344, 346.
—, kohlehydratspaltende 264.
—, Leber 384.
—, Magensaft 306.
—, Mechanismus der Wirkung 254.
—, Milch 453.
—, Pankreassaft 313.
—, ph-Optimum 252.
—, Reinigung 245, 257, 276.
—, Spezifität 248, 264, 271, 278.
—, Speichel 303f.
—, Synthesen durch 250.
—, Temperaturabhängigkeit 252.
—, Umsatz und Menge 252.
—, Vorkommen und Bildung 245.
Ferment-Substratbindung 255.
Fette 33f.
—, Bildung aus Eiweiß und Kohlehydrat 353.
—, élément constant et variable 352.
—, Emulgierung 314.
—, Resorption 321.
—, Stoffwechsel 351f.
—, Zwischenstoffwechsel 354f.
Fettsäuredehydrase 289, 355.
Fettsäuren 35f.
—, Abbau in der Leber 355.
—, — durch β-Oxydation 355f.
—, — — ω-Oxydation 357.
Fettstoffwechselhormon, Hypophyse 236.
Fibrin 81, 82, 392f.
Fibrinogen 82, 384, 388, 392f.
Flavine 178.
Flavoprotein 291.
Fluorgehalt der Organe 116.
Fluorid, Wirkung auf Kohlehydratabbau 339, 421.
Follikelhormone 222f.
Follikelhormonhydrat 223.
Follikulotropes Hormon 233.
Formaldehyd 30, 109.
Formoltitration 59.
Fruchtzucker s. Fructose.
Fructopyranose und -furanose 19.
Fructose 9, 19.
Fructose-diphosphorsäure 21, 339f., 342.
Fructose-phosphorsäure 21, 342f.
β(h)-Fructosidase 265, 268.
Fumarase 295.
Fumarathydrase 291.
Fumarsäure 283, 295, 350, 420.
Furanose 13.
Furfurol 8.
Fuselöle 371.

Gärung 16, 296, 317, 336, 345f.
—, alkoholische 336, 345f.
d-Galactose 18.
α-Galactosidase 265.
β-Galactosidase 265, 267.
Galacturonsäure 33.
Galle 315f., 384.
Gallenfarbstoffe 101f., 316.
Gallensäuren 50f., 316f.
Gallerte 152, 158.
Gasgesetze 120.
Gaskonstante 121.
Gastrin 308.
Gay-Lussacsches Gesetz 120.
Gefrierpunktserniedrigung des Blutes 123.
—, molare 122.
Gel 152.
Gelatine 83.
Gelbe Oxydationsfermente 177, 290f.
Gentiobiose 54, 267.
Gerüsteiweiße 83.
Gesamtumsatz 326.
Gesetz des Minimums 166.
Getreideeiweiß 82.
Gewebshormone 194, 240.
Gewebsproteasen 276.
Gicht 438.
Gitterenergie 124.

Gleichgewichtsglucose 12.
Gleichgewichtskonstante 127.
Gliadin 81, 82.
Globin 81, 82.
Globulin x 416.
Globuline 82, 396.
Gluconsäure 16.
Glucopyranose und -furanose 13f.
Glucosamin 19.
Glucosamino-digalaktose 76.
Glucosamino-dimannose 76.
α-Glucose 12f.
β-Glucose 12f.
d-Glucose 9, 12f., 418, 442.
Glucose-1-Phosphorsäure 21, 338, 341.
Glucose-6-Phosphorsäure 21, 338, 341f., 421.
α-Glucosidase 266.
β-Glucosidase 267.
Glucosurie 202, 205, 335, 442.
Glucuronsäure 16f., 348, 384.
—, gepaarte 316, 443.
Glutamin 67.
Glutaminsäure 67, 82, 269, 363, 372f.
Glutathion 72, 273f., 296.
—, Fermentaktivierung 272f., 338.
Gluteline 82.
Gluten 82.
Glycerin 2, 35.
—, Abbau 354.
Glycerinaldehyd 2, 4, 14, 336f.
Glycerinaldehydphosphorsäure 21, 339f.
Glycerinphosphorsäure 40, 339f.
Glycerinsäure-diphosphorsäure 346, 404.
Glycerinsäure-phosphorsäure s. Phosphoglycerinsäure.
Glycerose 14.
Glycoproteide 85.
Glycoside 11.
Glycylalanin 71.
Glykocholsäure 50, 316.
Glykogen 28, 32, 266, 385, 398, 418f.
—, Synthese in der Leber 334, 385.
Glykokoll 64, 270.
Glykokollbetain 60, 417.
Glykol 2.
Glykolaldehyd 2, 14.
Glykolose 2, 14.
Glykolyse 336, 338f., 403.
Glykosurie s. Glucosurie.
Glyoxalase 297, 337.
Gmelinsche Probe 102.
Gonadotropes Hormon, Hypophyse 231.
Grenzflächenerscheinungen 143f.
Grundumsatz 200, 211, 233, 322f.
Guajakprobe 299.
Guanase 270.
Guanidin 66.
Guanidinobuttersäure 440.
Guanidinoessigsäure 440.
Guanidinophosphorsäuren 420.
Guanin 89.
—, Abbau 381.
Guanosin 90.
Guanylsäure 91.
—, Abbau 381.
Guanylsäuredesamidase 270, 381.
l-Gulose 183.
Gynolactose 24.

Häm 97.
Hämamin 180.
Hämatinsäure 95.
Hämatoidin 102.
Hämatokrit 123.
Hämatoporphyrin 99.
Hämin 94, 97, 105, 285.
Hämochromogene 97.
Hämocyanin 74, 94.
Hämogen 180.
Hämogenase 181.
Hämoglobin 83, 94, 97f., 404f.
—, Ausscheidung im Harn 444.
—, Bedeutung als Puffer 411f.
—, peroxydatische Wirkung 299.
—, Sauerstofftransport 405f.
—, spektrales Verhalten 406.
Hämolyse 41, 123, 391, 404.
Hämolysine 399.
Hämophilie s. Bluterkrankheit.
Hämopoetin 180.
Hämopyrrol 95.
Hämopyrrolbasen 94.
Hämopyrrolcarbonsäure 95.
Hämopyrrolsäuren 94.
Hahnenkammtest 216.
Halbacetal 12.
Halogenessigsäuren, Wirkung auf Kohlehydratstoffwechsel 339, 421.
Haptogenmembran 38, 158, 449.
Harden-Young-Ester 21, 338, 342.
—, Gärgleichung 346.
Harn 430f.
—, Acetonkörperausscheidung 442.
—, anorganische Bestandteile 434.
—, Eiweißausscheidung 437.
—, organische Bestandteile 436f.
—, Sedimente und Konkremente 444.
—, Stickstoffausscheidung 436f.
—, Zuckerausscheidung 442.
—, Zusammensetzung 434f.
Harnfarbstoffe 443.
Harngärung, ammoniakalische 436, 444.
Harnindican 437.
Harnsäure 89, 377, 379, 438, 445, 448.
—, Bildung aus Aminosäuren 377f.
—, endogene und exogene 379f.
Harnsäurenucleosid 91, 403.
Harnsteine 445.
Harnstoff 66, 268, 367f., 448.
Harnstoffbildung 66, 367f.
Hasselbalch-Hendersonsche Gleichung 409.
Haut 445f.
Hauttalg 447.
Hefeadenylsäure 91.
Hefenucleinsäure 87, 91f.
Hellersche Eiweißprobe 79.
Hemeralopie 169.
Heparin 86, 384, 394.
Heterogenes System 143.
h-(hetero-) Zucker 13.

Hexokinase 338.
Hexonbasen 63, 69, 83.
Hexosane 32.
Hexosediphosphorsäure 21, 339f., 344f.
—, beim Kohlehydratabbau 339f., 344f.
Hexosemonophosphorsäure 21, 338, 342, 420.
—, Oxydation 292, 347.
Hexosen 15f.
Hexosephosphorsäuren 21.
Hexosidasen 248, 266f.
Hippulin 223.
Hippurase 270.
Hippursäure 60, 270, 354, 361, 438.
Hirsutismus 199.
Hirudin 394.
Histamin 237, 242, 308, 369.
Histaminase 370.
Histidase 69, 269, 375.
Histidin 68, 269, 441.
—, Abbau 375.
Histocym 270.
Histohämine s. Cytochrome.
Histone 81f., 86f.
Histopepton 82.
Hochpolymere Stoffe, Konstitution 25.
HOFMEISTERsche Reihe 146, 156.
Holozymase 246.
Homocystein 375.
Homocystin 375.
Homogenes System 143.
Homogentisinsäure 373, 437.
Homoiothermie 327.
Hormone 164, 194f.
—, adenotrope 228.
—, Darmschleimhaut 240.
Hydantoine 61.
Hydratation 155.
Hydratationswasser 74, 111, 155.
Hydrazon 9.
Hydrochinonessigsäure 373.
Hydrolasen 248, 259f.
Hydrotrope Wirkung der Choleinsäuren 51.
Hydroxylapatit 114.
Hyodesoxycholsäure 51.
Hyperglykämie 205, 335, 398, 442.
Hypertonische Lösungen 122.
Hypervitaminosen 167.
Hypoglykämie 334, 398.
Hypoglykämischer Schock 16, 207.
Hypophyse 228f.
—, Hinterlappenhormone 237.
Hypophyse, Mittellappenhormone 237.
—, Vorderlappenhormone 231.
Hypophysin 237.
Hypotonische Lösungen 122.
Hypovitaminosen 167.
Hypoxanthin 89, 380, 417.
Hypoxanthosin 90, 380, 417.

Icterus 193, 317.
Imidazol 68, 88.
Iminopeptidase 271, 278.
Iminosäuren 362, 366.
Indican 437.
Indifferenztemperatur 328.
Indigo 437.
Indol 68, 318, 437.
Indolbrenztraubensäure 375.
Indophenolblausynthese 298.
Induktionsperiode der Gärung 346.
Inkrete 194f.
Inosin s. Hypoxanthosin.
Inosinsäure 91, 380, 417.
Inosit 21, 420.
Insulin 206f.
Intermedin 237.
Interrenalsystem 196.
Intrinsic factor 180.
Inulin 33, 265.
Invertin s. Saccharase.
Invertzucker 25.
Ionen 125.
Ionenadsorption 146.
Ionenaktivität 126.
Ionenprodukt des Wassers 129.
Isoagglutinine 400.
Isoalloxazin 177.
Isoamylalkohol, Bildung aus Leucin 371.
Isoamylamin 66.
Iso-buttersäure 356, 365.
Iso-capronsäure 356.
Iso-citronensäure 349.
Isodynamie der Nahrungsstoffe 328.
Isoelektrischer Punkt 140.
Isoleucin 66, 371.
Isopren 53.
Isotonische Lösungen 122.
Isovaleriansäure 365.

Jodacetat, Wirkung auf Kohlehydratstoffwechsel 339, 421.
Jodgehalt der Organe 116.
Jodgorgosäure 68, 211.
Jodothyrin 211.
Jodzahl der Fettsäuren 37.

KAEMMERERS Porphyrin 96.
Kaliumsalze 113.
Kallikrein 209.
Karnitin 417.
Karnosin 73, 417.
Katalase 106, 283, 299.
Katalysatoren 243.
Katalyse 243.
Kataphorese 147.
Kathämoglobin 97.
Kathepsin 272, 276.
Kation 125.
Keimdrüsen 215f.
Kephalin 39f.
— und Blutgerinnung 395.
Kerasin 43.
Keratin 81, 83, 446.
Keratomalacie 169.
α-Keto-capronsäure 362.
α-Keto-caprylsäure 38.
α-Keto-glutarsäure 172, 349, 363f.
Ketonaldehydmutase 297, 337.
Ketonkörper 206, 355, 428.
Ketosäuren, Entstehung aus Aminosäuren 61, 366f.

Ketosen 2, 19.
Ketoxylose 15.
Klebereiweiß 82.
Knochen, Mineralgehalt 114.
Knochenbildung und Phosphatasen 187, 263.
Koadsorbentien 258.
Koagulation der Eiweißkörper 77f.
Kochprobe auf Eiweiß 79.
Kochsalz 113.
Kochsalzlösung, physiologische 117.
Körperoberfläche und Stoffwechsel 323.
Kohlehydrate 1f.
—, Abbau aerober 347ff.
—, — anaerober 338ff.
—, — im Muskel 420f.
—, Bildung aus Eiweiß 205, 334.
—, chemische Eigenschaften 6f.
—, chemischer Kreislauf 347.
—, Essigsäurebildung aus 348ff.
—, Fettbildung aus 353.
—, Glucosidformeln 11.
—, Osazonbildung 9.
—, Phosphorylierung beim Abbau 337ff., 420ff.
—, Reduktionsproben 6.
—, Resorption und Phosphorylierung 321.
—, Stoffwechsel 334ff.
—, — und Fluoridwirkung 339, 421.
—, — hormonale Regulation 207, 235f., 335.
—, — Jodacetatwirkung 339, 421.
—, — und Nebenniere 199, 203.
—, — und Pankreas 205f.
—, — und Vitamin B_1 172.
—, Synthese in der Pflanze 109.
—, Zwischenstoffwechsel 335.
Kohlehydratphosphorsäuren 20.
Kohlehydratstoffwechselhormon, Hypophyse 235.
Kohlensäure, Absorptionskoeffizient 408.
—, Bindung im Blut 408f.
Kollagen 83, 446.
Kolloide 149f.
—, Alterung 158.
—, Hydratation 155.
—, lyophile 151, 155.
—, lyophobe 151, 155.
—, Neutralsalzwirkung 156.
—, Oberflächenaktivität 158.
—, reversible und irreversible 152.
Kolloide Systeme 151.
Kolloidelektrolyte 154.
Kolloidosmotischer Druck 159, 391.
Kolpokeratose 168.
Kompensation, innere 4.
Komplement der Amylase 266.
Kontrainsulinäres Prinzip 235.
Koproporphyrin 100, 444.
Koprostan 45.
Koprosterin 45.
Korksäure 358.
Kostmaß 329.
Kot 319.
Kreatin 377, 417, 439f.
—, Stoffwechsel 439f.
Kreatinin 439f.
Kreatinphosphorsäure s. Phosphokreatin.
Kresol 298, 318, 443.
—, Bildung bei Darmfäulnis 318.
—, Oxydation von 298.
Kretinismus 209.
Kropf 210.
Kryptopyrrol 95.
Kryptoxanthin 55, 170.
Krystallgitter 124.
Kupfergehalt des Körpers 116.
— der Leber 382.
Kynurenin 374.
Kynurensäure 374.

Labferment 276, 306, 310.
Labgerinnung 310, 453.
Lachs, Eiweißumbau 360.
Lactacidogen 21, 338f., 421.
Lactalbumin 81, 452.
Lactase 24, 267, 312.
Lactoflavin 177f., 450.
Lactoflavinphosphorsäure 177, 291.
Lactoglobulin 452.
Lactose s. Milchzucker.
Lactotropes Hormon 235.
Lävulinsäure 8.
Lävulose s. Fructose.
Laktam- und Laktimform 89f.
Lanolin 39.
Laurinsäure 35.
Leber 382f.
—, Eiweißstoffwechsel 388.
—, Fettstoffwechsel 386.
—, Glykogenbildung 334, 385.
—, Harnstoffbildung 367.
—, Kohlehydratstoffwechsel 384.
—, Lipasen 260.
—, Nukleinsäurestoffwechsel 389.
Leberatrophie, akute gelbe 388, 437.
Lebertran 171, 188f..
Lecithalbumine 84.
Lecithin 40, 316, 321.
Leim 83.
Leistungszuwachs 326.
Leitfähigkeit, elektrische 125.
Leucin 65, 333, 365, 371.
Leukocyten 402.
LIESEGANGsche Ringe 158.
Lignocerinsäure 44.
Linolensäure 36, 352.
Linolsäure 36, 352.
Lipämie 172, 397.
Lipasen 260, 305f., 312f.
—, Aktivierung im Darm 314.
Lipochrome 52, 450.
Lipoide 33f.
—, Stoffwechsel und Nebenniere 201.
Lipoitrin 236.
Lithocholsäure 51.
LOHMANNsche Reaktion 425.
Lumichrom 177.
Lumiflavin 177.
Lumisterin 188.
Lutein 55.
Luteogenes Hormon 233.
Lyasen 249.
Lycopin 53.

Lymphagoga 402.
Lymphe 401.
Lyochrome 178, 450.
Lyoenzyme 245.
Lyotrope Reihe 146, 156.
Lysin 67.
Lysokephalin 41.
Lysolecithin 41.

Macerationssaft 346.
Magen 306.
—, kleiner 303.
—, Verdauungsleistungen 310.
Magenlipase 260.
Magensaft 275, 306.
—, Acidität 307.
Magnesiumsalze 114f.
— beim Kohlehydratabbau 338.
Makromoleküle 28, 150.
Malico-dehydrase 295.
Malonsäure 295, 377.
Maltase 248, 266, 312f.
Maltose s. Malzzucker.
Malzamylase 266.
Malzzucker 23, 266, 418.
Mandelsäure 267.
Mandelsäurenitril 267.
Mangangehalt des Körpers 116.
— der Leber 382.
Mangelkrankheiten 167.
d-Mannose 9, 19.
Massenwirkungsgesetz 126.
Melanine 68, 298, 447.
Membranen, semipermeable 119.
Membranpotentiale 159.
Menformon 223.
Menstruationszyklus 219f.
Mercaptane 319.
Mesobilifuscin 105.
Mesobilirubin 103, 316.
Mesoxalsäure 377.
Methämoglobin 98, 405.
Methionin 65, 375.
Methyl-amyl-keton 38.
Methylbutadien 53.
Methylenblau als Wasserstoffacceptor 282.
Methylglucoside 12.
Methylglyoxal 297, 337f., 343.
Methylguanidin 417.
Methylpentose 2.
Micelle 26.
Milch 449f.
Milchanämie 116.
Milchdrüse 449.
Milchsäure 4, 9, 203, 306, 336f., 377, 386, 398, 419, 448.
—, Oxydationsquotient 347.
—, oxydativer Abbau 347f.
Milchsäurebildung, Co-Fermente 338, 344.
— aus Kohlehydraten 336f., 386.
—, Mechanismus 338, 422f.
— im Muskel 338, 420f.
—, Schema nach Embden 341.
— — nach Meyerhof 344.
— aus Triosen 336.
Milchzucker 24, 267, 443, 451.
Millonsche Probe 68, 78.
Moeller-Barlowsche Krankheit 181.
Molkohäsion 26.
Monoamino-dicarbonsäuren 67.
Monoamino-monocarbonsäuren 63.
Monomolekulare Schicht 40, 144.
Mononucleotide 87, 91f.
Monosaccharide 3, 14f.
Mucine 85, 305, 437.
Mucoitinschwefelsäure 86.
Muconsäure 374.
Mucoproteide 85.
Multirotation 11.
Mundverdauung 305.
Muskel 413f.
—, chemische Baustoffe 414f.
—, Eiweißkörper 415f.
—, Fettgehalt 418.
—, Ionen und Funktion 414.
—, Kohlehydratabbau 336f., 419f.
—, Kohlehydrate 418.
—, Milchsäure 418, 422f.
—, P-haltige Bausteine 420f.
—, Starre 419.
—, Stoffwechsel 422f.
—, Training 418, 429.
Muskeladenylsäure 91, 345, 380, 417, 422f.
Muskelkontraktion, Adenylpyrophosphorsäure 422f.
—, chemische Vorgänge 418f.
—, Kolloidzustandsänderungen 428f.
—, Lactacidogen 420.
—, Milchsäurebildung 419f.
—, Phosphokreatin 420f.
—, Wärmebildung 422f.
Mutarotation 11.
Mycosterine 45.
Myobilin 105.
Myochrom 416.
Myogen 82, 416.
Myoglobin 99, 105, 416.
Myosin 82, 416.
Myricin 39.
Myricylalkohol 39.
Myristinsäure 35.
Myxödem 209.

Nachgiebigkeit eines Puffers 137.
Nachtblindheit 169.
Nahrungsbedarf 329.
β-Naphthalinsulfochlorid 60.
α-Naphthol 298.
Natriumsalze 113.
Nebennieren 196.
—, Marksystem 201.
—, Rindensystem 197.
Nebennierenrinde und Vitamine B_1 und B_2 174, 201.
Nebenschilddrüse s. Epithelkörperchen.
Nervon 44.
Nervonsäure 44.
Neutralfette 33f.
Neutralität, thermische 328.
Neutralschwefel 376.
N-Gleichgewicht 329.
Nicotinsäure 179.

Nicotinsäure-amid 179, 289.
Niederschlagsmembran 119.
NIEMANN-PICKsche Krankheit 43.
Niere, Stoffwechsel 431.
Nierentätigkeit, Mechanismus 431.
Ninhydrinreaktion 62.
Norleucin 66, 365.
Norvalin 65.
Nubecula 437, 444.
Nuclealreaktion 93.
Nucleasen 313.
Nucleine 87.
Nucleinsäuren 87f.
Nucleinstoffe 86f.
—, Stoffwechsel 378f.
Nucleoproteide 84, 86f.
Nucleoside 90f.
Nucleotidase 262.
Nullpunkt, absoluter 120.
Nutzwert 323.
NYLANDERsche Probe 6.

Oberflächenaktive Stoffe 144.
Oberflächenspannung 143.
OBERMEIERsche Reaktion 438.
Ochronose 373.
l-Octopin 364.
Ödem 160, 401.
Ölsäure 36.
Oestradiol 223, 227.
Oestran 222.
Oestriol 223.
Oestriol-glucuronsäure 223.
Oestron 223.
Oestron-schwefelsäure 223.
Oestrus 221.
Oligosaccharide 3, 21f.
Ooporphyrin 96.
Opsopyrrol 95.
Orasthin 238.
Orcin 8.
Organeiweiß, Entstehung 359f.
Organfett 34, 351.
Ornithin 66, 268, 367f.
—, Bedeutung für Harnstoffbildung 367f.
Ornithursäure 270.
Osazone 9.
Osmometer 120.
Osmoregulation 123.
Osmose 118f.
—, anomale 148.
—, negative 149.
Osmotische Resistenz 404.
Osmotischer Druck 119, 159.
— —, molarer Lösungen 121.
Oson 10.
Ossein 83.
Osteomalacie 187.
Ostitis fibrosa generalisata 213.
Ovalbumin 81.
Ovovitellin 84.
Oxalbernsteinsäure 349.
Oxalessigsäure 295, 349.
—, Bedeutung für Gewebsatmung 295.
Oxalsäure 350, 441.
β-Oxybuttersäure 206, 350, 355.
Oxy-corticosteron 198.
Oxydasen 249, 298f.
Oxydation, Mechanismus 279f.
—, Schema nach SZENT-GYÖRGYI 296.
β-Oxydation der Fettsäuren 355f., 365.
ω-Oxydation der Fettsäuren 357.
Oxydationsfermente, gelbe 177, 290f.
Oxydationsquotient der Milchsäure 347.
Oxy-dehydrocorticosteron 198f.
Oxydoreduktion, gekoppelte 297.
—, Mechanismus 348f.
Oxyglutaminsäure 67.
Oxyhämin 97.
Oxyhämoglobin 97, 405f.
Oxymethylfurfurol 8.
Oxynervon 44.
Oxynervonsäure 44.
Oxynitrilase 267.
p-Oxyphenylbrenztraubensäure 362, 373.
Oxyprolin 69.
Oxyproteinsäuren 438.
Oxytocin 238.
Oxytyramin 370.

Palmital 42.
Palmitinsäure 35.
Pankreas 205, 313.
—, Amylase 266.
—, Erepsin 278.
—, Lipase 261, 312.
—, Proteasen 276.
—, Trypsin 276.
Pankreasdiabetes 205, 443.
Pankreasfermente, Trennung 257, 276.
Pankreassaft 276, 313.
Papain 272, 276.
Paracasein 84.
Parahämatine 97.
Parathormon 213.
PARNASSsche Reaktion 425.
Parotis 304.
Pektine 33.
Pellagra 179.
Pellagraschutzstoffe 179.
Pentdyopent 104, 300.
Pentosane 14, 32.
Pentosen 7f., 14f., 451.
Pentosurie 14, 443.
Pepsin 271, 275, 306.
Pepsinogen 275.
Peptidasen 248, 271f.
Peptidbindung 60.
Peptide 60, 70f.
—, Isolierung 71.
—, natürlich vorkommende 72.
—, synthetische 71.
Peptone 70, 275, 310.
—, Schockwirkung 400.
Peristaltische Bewegung 302.
Permeabilität 118f.
—, biologische 161.
—, Lipoidtheorie 162.
Peroxydasen 106, 299.
Perspiratio insensibilis 447.
ph 130f.

ph, s. auch Wasserstoffexponent und Wasserstoffionenkonzentration.
— des Blutes 133, 391, 410f.
Phäohämoglobin b 286.
Phagocytose 402.
Phase, disperse 149.
Phasen, physiko-chemisches System 143.
Phasengrenzpotentiale 147.
Phenacetursäure 270, 354, 438.
Phenanthren 45.
Phenol, Ausscheidung im Harn 443.
—, Bildung bei Darmfäulnis 318.
—, Oxydation von 298.
Phenoloxydasen 298.
Phenyl-acetyl-carbinol 251.
Phenylalanin 68.
—, Abbau 372f.
γ-Phenyl-α-Amino-buttersäure 361.
Phenylbrenztraubensäure 362.
p-Phenylendiamin 298.
Phenylessigsäure 354, 365.
Phenylhydrazon 9.
γ-Phenyl-α-keto-buttersäure 361.
Phenylosazon 10.
Phenylproprionsäure 354.
Pherasen 249.
Phloroglucin 8.
Phlorrhizindiabetes 443.
Phlorrhizinvergiftung 387.
Phosphagene 420.
Phosphatasen 248, 262f.
Phosphate 113, 136.
Phosphatesen 262.
Phosphatide 39f.
—, Rolle im Fettstoffwechsel 353.
Phosphatidsäuren 42.
Phosphatpuffergemische 136.
Phosphoamidasen 263.
Phosphoarginin 420.
Phosphobrenztraubensäure 340f.
Phosphoesterasen 263.
Phosphoglucomutase 341, 344.
Phosphoglycerinsäure 339f.
Phosphoglyceromutase 345.
Phosphohexomutase 344.
Phosphohexonsäure 292, 346f.
Phosphokreatin 417, 420, 424f.
Phosphoproteide 84, 452.
Phosphorolyse 341.
Phosphorylase 341.
Phosphorsäureester der Zucker 20.
Phosphorverbindungen im Organismus 113.
Phosphorvergiftung 387.
Phosphorylierung bei Resorptionsvorgängen 263, 321.
Phrenosin 44.
Phylloerythrin 107.
Phylloporphyrin 107.
Phyllopyrrol 95.
Physostigmin 262.
Phytin 21.
Phytokinase 272.
Phytol 54, 108.
Phytosterine 45.
Piperazin 71.
Pituitrin 237.
Plasmahaut 118.
Plasmal 39.
Plasmalogen 39, 42.
Plasmalogensäure 42.
Plasmolyse 123.
Poikilothermie 327.
Polyamylosen 32.
Polyasen 248, 265.
Polyene 53.
Polyneuritis gallinarum 171.
Polynucleotidase 262.
Polynucleotide 92f.
Polypeptidasen 271f.
Polypeptide 60, 70.
Polysaccharide 3, 25f.
—, Struktur 25.
Porphin 95.
Porphyrie 99.
Porphyrin 95.
PP-Faktor 179.
Präcipitinreaktion 79.
Pregnan 198, 224.
Δ_4-Pregnen 198.
Pregnandiol 224.
Pregnandiol-glucuronsäure 224.
Primärharn 431.
Profibrin 393.
Progesteron 223f., 227.
Prolactin 235.
Prolamine 82.
Prolan 233.
Prolin 69.
Prolinase 271, 278.
Propentdyopent 104.
Propepsin 275.
Propionsäure, Entstehung beim Abbau der Fettsäuren 357f.
Prosecretin 240.
Prosthetische Gruppe 56.
Protaminase 271, 278.
Protamine 81, 87.
Proteasen 248, 271f.
Proteide 56, 84f.
Proteinasen 271f.
Proteine, s. Eiweißkörper.
Proteinogene Amine 63.
Prothrombin 393.
Protohäm 97.
Protohämin 286.
Protoporphyrin 96.
Provitamine A 170.
— D 188.
Prunasin 267.
Pseudocumol 192.
Pseudocumolhydrochinon 192.
Pseudoglobulin 82, 396.
Pseudohämoglobin 101.
Puffergemisch 135.
Pufferkapazität 136.
Pufferkurven 136, 141f.
Puffersubstanzen 134.
Puffersysteme 134.
— im Blut 408f.
Pufferung 78, 134f., 140f.
Pufferwirkung 58, 134f.
Purinbasen 88f., 438.

Purindesamidasen 270.
Purin-Pyridin-Nucleotide 289.
Purinstoffwechsel 378f.
Purinsynthese 378.
Putrescin 318, 369.
Pylorusreflex 311.
Pyranose 13.
Pyrazin 71.
Pyridin-Nucleotide 92, 289f.
Pyrimidinbasen 88.
Pyrophosphatasen 263.
Pyrrol 67, 69, 94.
Pyrrolfarbstoffe 94.
Pyrrolidin 69.
Pyrrolidoncarbonsäure 67.

Quotient, assimilatorischer 109.
—, respiratorischer 173, 324.

Rachitis 185f.
Raffinose 25.
Ranzigkeit der Fette 37.
Rattenpellagra 180.
Rattenrachitis 185.
Reaktionsform der Glucose 344.
Reaktionsisotherme 127.
RECKLINGHAUSENsche Krankheit 213.
Redox-Potential 280.
Redoxsystem, reversibles 177, 280.
Reflexe, bedingte 302.
Regulation, hormonale 194.
Renin 241.
Resorcin 8.
Resorption, Darm 319.
—, Eiweißkörper 322.
—, Fette 263, 321.
—, Kohlehydrate 263, 321.
—, Magen 319.
—, Mechanismus 320.
Respiratorischer Quotient 173, 324, 353.
Restkörper der Stärkespaltung 266.
Rest-Kohlenstoff 397.
Restreduktion 398.
Rest-Stickstoff 397, 403.
Retinen 169.
Rhodoporphyrin 107.
Rhodopsin 169.
Ribodesose 15, 88.
Riboflavin 178.
Ribonucleinsäure 91f.
Ribonucleoside 90.
Ribose 15, 88, 178.
Ricin 83.
Ricinuslipase 260.
Riesenwuchs 228.
RINGER-Lösung 117, 157.
Röntgenspektrographie 27, 124.
Rohrzucker 24, 266, 268.
R.Q. s. Respiratorischer Quotient.

Saccharase 24, 248, 268, 312.
Saccharogenamylase 266.
Saccharose s. Rohrzucker.
Säure-Basen-Gleichgewicht 134, 367, 409, 432, 449.
Salmin 81, 354.
Salzlösungen, äquilibrierte 110, 117, 157.
Salzsäure, Magensaft 306.
Sargdeckelkrystalle 445.
Sarkosin 64.
SCHARDINGER-Enzym 292, 454.
Scheinfütterung 303.
Schilddrüse 209.
Schleim 307.
Schleimsäure 18.
SCHLESINGERsche Probe 104.
Schluckstellen 302.
Schock, anaphylaktischer 322, 400.
—, hypoglykämischer 16, 207.
Schutzkolloide 155.
Schwangerschaftsreaktion nach ABDERHALDEN 79.
— nach ASCHHEIM-ZONDEK 232.
Schwefelbleiprobe 64, 78.
Schwefelgehalt der Organe 116.
Schwefelsäure, gepaarte 316, 443.
Schwefelwasserstoff 318.
Schweiß 447f.
Schweißdrüsen 446.
Schwermetalle im Organismus 116.
Schwermetallgehalt der Leber 382.
Sebacinsäure 357.
Seborrhöe 192.
Sedimentum lateritium 444f.
Sehpurpur 169.
Seidenfibroin 81, 83.
Sekretgranula 302.
Sekretin 239, 315.
SELIWANOFFsche Probe 8, 19.
Semipermeabilität 119.
Sericin 83.
Serin 64, 448.
Serinphosphorsäure 84, 452.
Serumalbumin 81, 396.
Serumglobulin 81, 396.
Sexualhormon, übergeordnetes 231.
Sexualhormone, männliche 216f.
—, weibliche 219f.
Sexualorgane s. Keimdrüsen.
Siedepunktserhöhung, molare 122.
Siliciumgehalt der Organe 116.
Sitosterin 45, 189.
Skatol 318.
Skorbut 181.
Sol 152.
Sorbit 16.
Sorbose 337.
Sorbose-1-Phosphorsäure 342.
Speichel 303f.
Speichelamylase 265, 305.
Speicheldrüsen 303.
Speichelkörperchen 303.
Spezifisch-dynamische Wirkung 329.
Spezifische Drehung 5.
Sphingomyeline 42.
Sphingosin 42.
Spiegelbildisomerie 3.
Spirographishämin 286.
Spirographisporphyrin 105.
Squalen 53.
Stärke 28, 30, 266.
Stalagmometer 143.

Stationärer Zustand 127.
Stearal 42.
Stearinsäure 34.
Steran 45.
Stercobilin 104, 316.
Stereoisomerie 3.
Sterine 45f.
Stickstoffgleichgewicht 329.
Stigmasterin 46, 48, 189.
Stoffwechsel 322f.
—, Eiweißkörper 329f., 359f.
—, Fette 351f.
—, intermediärer 332f.
—, —, Eiweiß 359f.
—, —, Fette 354.
—, —, Kohlehydrate 335f.
—, Kohlehydrate 334f.
—, Muskel 418f.
—, Nucleinsubstanzen 378f.
Stoffwechselhormone, Hypophyse 235.
Struma 210.
Sublingualisdrüse 304.
Submaxillarisdrüse 304.
Succinodehydrase 283, 295.
Sulfatasen 248, 264.
Sulf-Hämoglobin 407.
Suprarenin 201.
Suprasterine 188.
Suspensionskolloide 151, 156.
Sympathin 240.
Synärese 158.
Synergistischer Faktor 233.
Systeme, disperse 149.
—, kolloide 151.
—, physikochemische 143.
Szent-Györgyis Schema der biologischen Oxydation 296.

Tachysterin 188.
Talgdrüsen 446.
Tartronsäure 377.
Taurin 65, 376.
Taurocholsäuren 51, 316, 376.
Teichmannsche Häminkrystalle 97.
Testosteron 219, 227.
Tetanie 210, 212.
Tetrasaccharide 25.
Tetrosen 2, 14.
Theelin 223.
Theelol 223.
Theobromin 90.
Theophyllin 90.
Theorie der Lösungen 121.
Thiamin 172f.
Thiazol 174.
Thiochrom 175.
Threose 14.
Thrombin 393f.
Thrombocyten 395, 402.
Thrombogen 392f.
Thrombokinase 393f.
Thrombose 392.
Thrombus 392.
Thymin 89.
Thyminose 15, 88.
Thymonucleinsäure 87, 92.
Thymus 214.
Thymushiston 81.
Thyreoglobulin 82, 211.
Thyreotropes Hormon 233.
Thyroxin 68, 211.
Tocopherol 191.
Tollenssche Probe 8.
Tonephin 241.
Totenstarre 419.
Toxisterin 188.
Traubenzucker s. Glucose.
Traubesche Regel 145.
Trehalose 22.
Triglycerid 35.
Triosen 2, 14.
Triosephosphatmutase 297.
Triosephosphorsäuren 20.
— beim Kohlehydratabbau 339f.
Tripelphosphat 445.
Tripeptide 60, 70.
Triphospho-pyridin-nucleotid 289.
Trisaccharide 25.
Trommersche Probe 6.
Trypsin 271, 276, 314.
—, Aktivierung 276, 314.
—, ph-Optimum 253. 314.
Trypsinkinase 272, 277.
Trypsinogen 277.
Tryptophan 68.
—, Abbau 375.
Tunicin 32, 446.
Tyndall-Phänomen 152.
Tyramin 202, 369.
Tyrode-Lösung 117.
Tyrosin 68, 202, 298, 318.
—, Abbau 369, 372f.
—, Oxydation 298.
Tyrosinase 298.

Ultrazentrifuge 74.
Umaminierung 363.
Uracil 88.
Urämie 397, 431.
Uraminosäuren 61.
Urease 268, 436.
Uricase 381.
Uricolyse 381.
Uridin 90.
Uridylsäure 91.
Urobilin 104, 316, 444.
Urobilinogen 103, 316, 444.
Urocaninsäure 375.
Urochrom 443.
Uroerythrin 444.
Uroporphyrin 100, 444.
Urorosein 444.

Vagusstoff 240.
Valeriansäure 365, 441.
Valin 65, 365.
van der Waalssche Kräfte 26, 122.
Vasodilatin 239.
Vasopressin 238.
Verbrennungswärme 323.

Verdauung 301f.
— im Darm 312.
— Magen 306f.
— Mundhöhle 303f.
Verdo-hämochromogen 102.
Verseifungszahl 37.
Vesikulardrüsentest 216.
Virusproteine 75.
Viscosität 153.
Vitamin A 168.
—, antianämisches 180.
—, antihämorrhagisches 193.
—, antineuritisches 172.
—, antirachitisches 185.
—, antiskorbutisches 181.
—, Antisterilitäts- 191.
—, antixerophthalmisches 168.
— B_1 172.
— B_2 176.
— B_6 180.
— C 181, 294, 348, 443, 453.
— D 185.
—, — Einheiten 168.
Vitamin D_2 188.
— D_3 189.
— E 191.
— H 192.
—, Haut- 192.
— K 193.
Vitamine 164, 166f.
— in der Milch 453.
Voitsches Kostmaß 329.
„Vorstufe" der Harnsäure 378.

Wachse 38.
Wachstumsfaktor B_2 176.
Wachstumshormon, Hypophyse 231.
Wärmeregulation 328.
Walrat 38.
Warburgs Atmungsferment 284f.
Wasser, „freies" und „gebundenes" 57, 111.
— als Zellbestandteil 111.
Wasserbedarf des Körpers 112.
Wassergehalt verschiedener Organe 112.
Wasserstoffacceptor 280.
Wasserstoffexponent s. ph.
Wasserstoffionenkonzentration s. auch ph.
—, aktuelle und potentielle 131.
—, Bedeutung für Lebensvorgänge 133.
Wasserstoffsuperoxyd 281, 292.
Wasserstoffübertragende Co-Fermente 289f.
Wasserstoffzahl 130.
Weinsäure 5.
Wetzsteinkrystalle 445.
Wielands Dehydrierungstheorie 282.
Wirkstoffe 164f.
Wirkung, spezifisch-dynamische 329.

Xanthin 89, 380, 417.
Xanthinoxydase 292, 381.
Xanthophyll 55.
Xanthoproteinreaktion 68, 78.
X-Faktor 219.
Xerophthalmie 169.
Xylose 17.

Zellatmung 281f.
Zellhämine 105.
Zibeton 49.
Ziegelmehlsediment 444f.
Zimtsäure 356.
Zookinase 272.
Zoosterine 45.
Zottenpumpwerk 320.
Zucker s. Kohlehydrate.
—, gebundener im Blut 398.
—, im Eiweiß 76.
γ-Zucker 13.
Zuckerbildung aus Eiweiß 205, 371.
Zuckerkrankheit 205, 235f., 443.
Zuckersäure 16.
Zuckerstich 204, 335.
Zwergwuchs 228.
Zwischenfermente 290.
Zwischenstoffwechsel, Eiweißkörper 359.
—, Fette 354.
—, Kohlehydrate 335.
Zwitterion 61, 138.
Zymase 246.
Zymohexase 345.